02004561505980048

4807

ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ — Αρ. Φύλλου 456

15 Μαΐου 1998

ΥΠΟΥΡΓΙΚΕΣ ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΓΚΡΙΣΕΙΣ

Αριθ. 310584

Κυκλοφορία, έλεγχος, όροι παρασκευής και αναλυτικά φαρμακοτοξολογικά και κλινικά πρότυπα και πρωτόκολλα στον τομέα του ελέγχου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων και των φαρμακούχων ζωοτροφών, σε συμμόρφωση προς της οδηγίες 81/851/ΕΟΚ, 81/852/ΕΟΚ, 90/167/ΕΟΚ, 90/676/ΕΟΚ,90/677 ΕΟΚ, 92/18/ΕΟΚ, 93/40/ΕΟΚ & 93/41/ΕΟΚ.

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ & ΓΕΩΡΓΙΑΣ

Εχοντας υπόψη:

1. Τις διατάξεις

α. του άρθρου 1 παρ. 1,2 και 3 του Ν. 1338/1983 «Εφαρμογή του κοινοτικού δικαίου» (Α΄ 34), όπως τροποποιήθηκε από το άρθρο 6 του Ν. 1440/1984 «Συμμετοχή της Ελλάδος στο κεφάλαιο στα αποθεματικά και στις προβλέψεις της Ευρωπαϊκής Τράπεζας Επενδύσεων στο Κεφάλαιο της Ευρωπαϊκής Κοινότητας Άνθρακος και Χάλυβος και του Οργανισμού Εφοδιασμού ΕΥΡΑΤΟΜ» (Α΄ 70) και του άρθρου 65 του Ν. 1892/90 (Α΄ 101).

β. του άρθρου 14 παρ. 4 του Ν. 1316/1983 «Ίδρυση, οργάνωση και αρμοδιότητες του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ), της Εθνικής Φαρμακοβιομηχανίας (ΕΦ), της Κρατικής Φαρμακαποθήκης (ΚΦ) και τροποποίηση της Φαρμακευτικής νομοθεσίας και άλλες διατάξεις» (Α΄ 3), όπως τροποποιήθηκε με το άρθρο 1 παρ. 5 του Ν. 1965/1991 (Α΄ 146).

γ. του άρθρου 29Α του Ν. 1558/1986/ «Κυβέρνηση και κυβερνητικά όργανα» (Α΄ 134), όπως αυτό προστέθηκε με το άρθρο 27 του Ν. 2081/1992 (Α΄ 154) και αντικαταστάθηκε από το άρθρο 1 παρ. 2 του Ν. 2469/1997 (Α΄ 38).

δ. της με αριθμό 358731/1996 κοινής απόφασης του Πρωθυπουργού και του Υπουργού Γεωργίας «Ανάθεση αρμοδιοτήτων στους Υφυπουργούς Γεωργίας Δημήτριο Σωτηρλή και Βασίλειο Γερανίδη» (Β΄ 939)

2. Την υπ' αριθμ. 0-130/8.2.1995 εισήγηση του ΕΟΦ.

3. Το γεγονός ότι από τις διατάξεις της παρούσας απόφασης δεν προκαλείται δαπάνη σε βάρος του Κρατικού Προϋπολογισμού, αποφασίζουμε:

Άρθρο 1

Με την παρούσα απόφαση θεσπίζονται διατάξεις που καθορίζουν την κυκλοφορία, τον έλεγχο, τους όρους παρασκευής και αναλυτικά φαρμακοτοξολογικά και κλινικά πρότυπα και πρωτόκολλα στον τομέα του ελέγχου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων και των φαρμακούχων ζωοτροφών, σε συμμόρφωση προς τις Οδηγίες του Συμβουλίου:

α. 81/851/ΕΟΚ (Ε.Ε. Αριθ. L 317 της 6.11.81 σελ. 1)
β. 81/852/ΕΟΚ (Ε.Ε. Αριθ. L 317 της 6.11.81 σελ. 16)
γ. 90/167/ ΕΟΚ (Ε.Ε. Αριθ. L 92 της 7.4.90 σελ. 42)
δ. 90/676/ ΕΟΚ (Ε.Ε. Αριθ. L 373 της 31.12.90 σελ. 15)
ε. 90/677/ ΕΟΚ (Ε.Ε. Αριθ. L 373 της 31.12..90 σελ. 26)
στ. 93/ 40/ ΕΟΚ (Ε.Ε. Αριθ. L 214 της 24.8.93 σελ. 31)
ζ. 93/ 41/ ΕΟΚ (Ε.Ε. Αριθ. L 214 της 24.8.93 σελ. 40)

και την Οδηγία της Επιτροπής 92/18/ΕΟΚ (Ε.Ε. Αριθ. L 97 της 10.4.92 σελ. 1)

ΤΜΗΜΑ 1

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

Ορισμοί και πεδίο εφαρμογής

Άρθρο 2

(Άρθρο 1 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ και άρθρ. 1 παρ. 1 της Οδηγίας 90/676/ΕΟΚ).

1. Για την εφαρμογή της παρούσας Υπουργικής απόφασης νοείται ως:

α. Κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν:

Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που προορίζεται για τα ζώα, το οποίο είναι προϊόν μαζικής και τυποποιημένης παρασκευής φαρμακευτικού είδους (είδους φαρμάκου) και το οποίο φέρεται στην κυκλοφορία χαρακτηρισμένο ως σκεύασμα, όταν η παρασκευή και η ονομασία του είναι «επίσημη» και «φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα», όταν το φάρμακο παρασκευασμένο εκ των προτέρων τίθεται σε κυκλοφορία σε ειδική συσκευασία και υπό ειδική ονομασία (σήμα), η οποία δεν είναι παραπλανητική και έχει αναγνωρισθεί από τους αρμόδιους φορείς, ότι ανήκει στον παρασκευαστή, ο οποίος έχει αποκλειστικά το δικαίωμα να τη χρησιμοποιεί.

β. Κτηνιατρικό φάρμακο:

Ουσία ή συνδυασμός ουσιών, ή σύνθεση που φέρεται

να έχει ιδιότητες θεραπευτικές ή προληπτικές για ασθένειες ζώων, ως επίσης ουσία ή συνδυασμός ουσιών, ή σύνθεση που μπορεί να χορηγηθεί σε ζώο με σκοπό να συμβάλλει στην ιατρική διάγνωση, ή να βελτιώσει, ή να τροποποιήσει, ή να υποκαταστήσει οργανική λειτουργία στα ζώα.

γ. Ουσία:

Κάθε ύλη ανεξαρτήτως προελεύσεως που μπορεί να είναι:

- «ανθρώπινη» (όπως ορμόνες, ένζυμα, το ανθρώπινο αίμα και τα παράγωγα του ανθρωπίνου αίματος).

- «ζωική» (όπως μικροοργανισμοί, ολόκληρα ζώα, τμήματα οργάνων, ζωικές εκκρίσεις, τοξίνες, ουσίες λαμβανόμενες δι' εκχυλίσεως, παράγωγα του αίματος, κλπ).

- «φυτική» (όπως μικροοργανισμοί, φυτά, τμήματα φυτών, φυτικές εκκρίσεις, ουσίες λαμβανόμενες δι' εκχυλίσεως κλπ) και

- «χημική» (όπως στοιχεία, χημικές ύλες της φύσης, προϊόντα μετασχηματισμού και αντιδράσεων, συνθέσεις κλπ).

δ. Πρόμειγμα για φαρμακούχες ζωοτροφές:

Κάθε κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν εκ των προτέρων παρασκευασμένο με σκοπό τη μεταγενέστερη παρασκευή φαρμακούχων ζωοτροφών.

ε. Φαρμακούχος ζωοτροφή :

Κάθε μίγμα κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος και ζωοτροφής που τίθεται στην αγορά έτοιμο πρός χρήση και προορίζεται να χορηγηθεί στα ζώα χωρίς άλλη επεξεργασία, λόγω των θεραπευτικών ή προληπτικών ιδιοτήτων του ή των άλλων ιδιοτήτων του φαρμακευτικού προϊόντος, όπως αυτές αναφέρονται στο παρόν άρθρο.

Επίσης ως φαρμακούχες ζωοτροφές θεωρούνται και τα ημιέτοιμα προϊόντα που παρασκευάζονται από προμίγματα για φαρμακούχες ζωοτροφές, για τα οποία προμίγματα έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας, σύμφωνα με το άρθρο 5 και από ζωοτροφές, και τα οποία ημιέτοιμα προϊόντα προορίζονται να υποστούν επεξεργασία και να καταστούν ετοιμόχρηστες φαρμακούχες ζωοτροφές μέσω μίας περαιτέρω ανάμιξης με ζωοτροφές.

Τα ημιέτοιμα αυτά προϊόντα υπόκεινται στον έλεγχο του ΕΟΦ και χρησιμοποιούνται μόνο για την παρασκευή φαρμακούχων ζωοτροφών, σύμφωνα με τις προϋποθέσεις με βάση την άδεια κυκλοφορίας του προμίγματος για φαρμακούχες ζωοτροφές.

στ. Κυκλοφορία:

Κάθε πράξη του πραγματοποιείται αρχίζοντας από τον παραγωγό και καταλήγοντας στον καταναλωτή, καθώς και κάθε προϋπόθεση γι' αυτό.

ζ. Χρόνος αναμονής :

Το αναγκαίο χρονικό διάστημα που πρέπει να μεσολαβεί μεταξύ της τελευταίας χορήγησης, κάτω από κανονικές συνθήκες χρήσης φαρμακευτικού προϊόντος στα ζώα, και της παραγωγής των ζωοκομικών προϊόντων από τα ζώα αυτά, έτσι ώστε τα προϊόντα αυτά να μη περιέχουν κατάλοιπα του φαρμάκου που έχει χορηγηθεί, ή προϊόντα αποδόμησης και γενικά χημικής μετατροπής του, τα οποία θα μπορούσαν να προκαλέσουν βλάβη στην υγεία του καταναλωτή.

2. Τα προσθετικά ζωοτροφών, τα οποία αναφέρονται στην Υπουργική απόφαση 361858/26.10.87 (Β' 563), όπως τροποποιήθηκε μεταγενέστερα και τα οποία ενσωματώνονται στις ζωοτροφές και τις συμπληρωματικές ζωοτροφές υπό τις συνθήκες που προβλέπει η παραπάνω Υπουργική απόφαση, δεν θεωρούνται ως κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα κατά την έννοια της παρούσας απόφασης.

3. Απαγορεύεται η κατοχή, διάθεση, διακίνηση και χρήση κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, ή ουσίας με αναβολικές, αντιμολυσματικές, αντιπαρασιτικές, αντιφλεγμονώδεις, ορμονικές , ή ψυχοτρόπους ιδιότητες και η οποία να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, εκτός αν αναφέρεται ρητά στην άδεια την οποία του έχει χορηγήσει ο ΕΟΦ.

4. Ο ΕΟΦ καταρτίζει κατάλογο των παραγωγών και των υπευθύνων διανομής, οι οποίοι επιτρέπεται να κατέχουν δραστικές ουσίες, οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην παραγωγή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, με τις ιδιότητες που αναφέρονται στην παρ. 3 του παρόντος άρθρου.

- Τα πρόσωπα αυτά πρέπει να τηρούν λεπτομερή μητρώα όλων των δοσοληψιών, που αφορούν τις ουσίες που είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων και να θέτουν τα μητρώα αυτά στη διάθεση των αρμοδίων αρχών του ΕΟΦ. Τα μητρώα διατηρούνται επι τρία τουλάχιστον έτη πρός διεξαγωγή των σχετικών ελέγχων.

Άρθρο 3

Πεδίο εφαρμογής

(Άρθρο 2 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ και το άρθρο 1 παρ. 2 και 3 της Οδηγίας 90/676/ΕΟΚ).

1. Οι διατάξεις της παρούσας απόφασης, εφαρμόζονται στα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που προσφέρονται, ιδίως, υπό μορφή φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων, ετοιμοχρήστων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, ή προμιγμάτων για φαρμακούχες ζωοτροφές.

Ομοίως εφαρμόζονται στα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για την πρόκληση ενεργητικής ή παθητικής ανοσίας ή για τη διάγνωση κατάστασης ανοσίας, σύμφωνα με το Τμήμα 2 της παρούσας απόφασης.

2. Οι διατάξεις των τμημάτων I και 2 της παρούσας απόφασης δεν εφαρμόζονται:

α. στις φαρμακούχες ζωοτροφές για τις οποίες εφαρμόζονται οι διατάξεις του Τμήματος 3.

β. στα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, με βάση ραδιενεργά ισότοπα.

γ. στα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία ισχύει η Υπουργική απόφαση 352671/95 (Β' 515).

3. Οι φαρμακούχες ζωοτροφές παρασκευάζονται μόνο από προμίγματα για φαρμακούχες ζωοτροφές, στα οποία έχει χορηγηθεί άδεια, σύμφωνα με την παρούσα απόφαση, με την επιφύλαξη θέσπισης κοινοτικού καταλόγου φαρμακολογικών μορίων που μπορούν να χρησιμοποιούνται για την παρασκευή των προμιγμάτων.

Άρθρο 4

Παρεκκλίσεις

(Άρθρο 3 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

Με απόφαση του Υπουργού Γεωργίας ύστερα από σύμφωνη γνώμη του ΕΟΦ μπορεί να επιτρέπονται παρεκκλίσεις από την παρ. 1 του άρθρου 5, όσον αφορά τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται αποκλειστικά για ιχθείς ενυδρίων, ωδικά πτηνά, ταξιδιωτικά

περιστέρια, ζώα που διατηρούνται σε TERRARIUM και μικρά τρωκτικά, εφόσον διαπιστώνεται ότι:

α. Τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα δεν περιέχουν ουσίες που η χρησιμοποίησή τους απαιτεί κτηνιατρικό έλεγχο.

β. Έχουν ληφθεί όλα τα μέτρα για να αποφευχθεί καταχρηστική χρήση των προϊόντων αυτών, για άλλα είδη ζώων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ

Αίτηση άδειας κυκλοφορίας κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Άρθρο 5

(Άρθρο 4 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)
(Άρθρο 1 παρ. 4 της Οδηγίας 90/676ΕΟΚ)
(Άρθρο 1 παρ. 1 και 2 της Οδηγίας 93/40/ΕΟΚ)

1. Κανένα κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν διατίθεται στην αγορά αν δεν έχει προηγουμένως χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας από τον ΕΟΦ ή εάν δεν έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου της 22ας Ιουλίου 1993 για τη θέσπιση των κοινοτικών διαδικασιών έγκρισης και εποπτείας των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση και για τη σύσταση ευρωπαϊκού οργανισμού για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων.

Σε περίπτωση που η υγειονομική κατάσταση το απαιτεί, ο ΕΟΦ, ύστερα από εισήγηση της αρμόδιας υπηρεσίας του Υπουργείου Γεωργίας, επιτρέπει την εμπορία ή τη χορήγηση στα ζώα κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, εγκεκριμένων από άλλο κράτος μέλος, βάσει των διατάξεων της Οδηγίας 81/851 όπως τροποποιήθηκε και ισχύει.

Σε περίπτωση σοβαρών επιδημιών, ο ΕΟΦ, ύστερα από εισήγηση της αρμόδιας υπηρεσίας του Υπουργείου Γεωργίας, επιτρέπει προσωρινά τη χρήση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, που δεν διαθέτουν άδεια κυκλοφορίας εφόσον δεν υφίσταται άλλο κατάλληλο φάρμακο και υπό τον όρο ότι θα έχει προηγουμένως ενημερώσει την Επιτροπή για τις λεπτομερείς συνθήκες χρήσης.

2. Ο ΕΟΦ επιτρέπει την κυκλοφορία ενός κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος προορισμένου να χορηγηθεί σε παραγωγικά ζώα, μόνον εφόσον:

α. κατά την ημερομηνία έναρξης της ισχύος του Κανονισμού (ΕΟΚ) αρ. 2377/90 του Συμβουλίου της 26ης Ιουνίου 1990 «για τον καθορισμό κοινοτικής διαδικασίας ορισμού των ανωτάτων ορίων καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης», (ΕΕ αρ L 224 της 18.8.90, σελ. 1) η χρησιμοποίηση της ή των φαρμακολογικώς δραστικών ουσιών που εμπεριέχονται στο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν έχει ήδη επιτραπεί για άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα στην Ελλάδα,

β. η ή οι φαρμακολογικώς δραστικές ουσίες περιέχονται στα παραρτήματα Ι, ΙΙ ή ΙΙΙ του ανωτέρω κανονισμού.

3. Κανένα κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν χορηγείται σε ζώο χωρίς την άδεια που αναφέρεται στην παρ. 1, εκτός των περιπτώσεων των δοκιμών των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων κατά την έννοια της περίπτωσης 10 του άρθρου 6.

Οι δοκιμές αυτές γίνονται ύστερα από άδεια του ΕΟΦ και της αρμόδιας υπηρεσίας του Υπουργείου Γεωργίας, όσον αφορά την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται.

Επιτρέπεται η εμπορία τροφίμων προερχομένων από ζώα που χρησιμοποιήθηκαν κατά τις δοκιμές αυτές, μόνον εφόσον η αρμόδια υπηρεσία του Υπουργείου Γεωργίας έχει πεισθεί ότι τα τρόφιμα δεν περιέχουν κατάλοιπα επικίνδυνα για την υγεία του ανθρώπου.

«Από 1ης Ιανουαρίου 1997, δεν επιτρέπεται η παρασκευή τροφίμων προοριζομένων για ανθρώπους από ζώα που έχουν υποστεί φαρμακευτικές δοκιμές, εκτός εάν έχουν ορισθεί από την Κοινότητα ανώτατα όρια καταλοίπων σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΟΚ) αρ. 2377/90 και έχει θεσπισθεί κατάλληλος χρόνος αναμονής προκειμένου να εξασφαλίζεται η τήρηση αυτών των ανωτάτων ορίων καταλοίπων στα τρόφιμα».

Για την προστασία της υγείας των ανθρώπων και των ζώων, απαιτείται συνταγή προκειμένου να χορηγούνται στο κοινό τα ακόλουθα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα:

α. Εκείνα των οποίων η χορήγηση ή η χρήση υπόκειται σε επίσημους περιορισμούς όπως:

- τους περιορισμούς που απορρέουν από την εφαρμογή των σχετικών συμβάσεων των Ηνωμένων Εθνών για το λαθρεμπόριο ναρκωτικών και ψυχοτρόπων ουσιών,
- τους περιορισμούς που απορρέουν από την ισχύουσα Κοινοτική νομοθεσία,

β. Εκείνα για τα οποία πρέπει να ληφθούν ειδικές προφυλάξεις από τον κτηνίατρο, ούτως ώστε να αποφευχθεί κάθε περιττός κίνδυνος για:

- τα είδη τα οποία υποβάλλονται στη σχετική αγωγή,
- τα πρόσωπα που χορηγούν στα ζώα τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα,
- τους καταναλωτές των τροφίμων που προέρχονται από τα υποβαλλόμενα σε αγωγή ζώα και
- το περιβάλλον,

γ. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για θεραπευτική αγωγή, ή για παθολογικές διεργασίες που απαιτούν ακριβή προηγούμενη διάγνωση, καθώς και εκείνα των οποίων η χρήση θα μπορούσε να δυσχεράνει ή να παρεμποδίσει την μετέπειτα διάγνωση ή θεραπευτική αγωγή,

δ. τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά παρασκευάσματα που παρασκευάζονται από φαρμακοποιό βάσει συνταγής.

Εξάλλου απαιτείται συνταγή για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν νέα δραστική ουσία η χρήση της οποίας έχει επιτραπεί επι μία τουλάχιστον πενταετία εκτός εάν, λαμβανομένων υπόψη των πληροφοριών και των λεπτομερειών που χορηγούνται από τον αιτούντα ή της εμπειρίας που έχει αποκτηθεί από τη χρήση του φαρμάκου, ο ΕΟΦ έχει πεισθεί ότι δεν ισχύει κανένα από τα κριτήρια που καθορίζονται στο τρίτο εδάφιο περίπτ. α΄ έως και δ΄.

4. Κατ' εξαίρεση, επιτρέπεται η χορήγηση, από κτηνίατρο ή υπό την άμεση επίβλεψή του, σε ένα ζώο ή σε μικρό αριθμό ζώων μιας δεδομένης εκμετάλλευσης, ιδίως για να αποφευχθεί υπερβολική ταλαιπωρία των ζώων, όταν δεν υπάρχουν εγκεκριμένα φάρμακα για μία ασθένεια:

α. ενός κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, εγκεκριμένου από τον ΕΟΦ για ζώα άλλου είδους, ή και για ζώα του ιδίου είδους αλλά για διαφορετική ασθένεια ή

β. αν τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν δεν υπάρχει, ενός φαρμακευτικού προϊόντος εγκεκριμένου από τον ΕΟΦ για ανθρώπινη χρήση ή

γ. αν δεν υπάρχει τέτοιο φάρμακο, ενός κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που παρασκευάζεται επί τόπου από φαρμακοποιό και βάσει συνταγής κτηνιάτρου.

Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν της παραπάνω περίπτωσης, το οποίο χορηγείται στα παραγωγικά ζώα, πρέπει να περιέχει μόνο ουσίες που περιέχονται σε κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ήδη εγκεκριμένο για παραγωγικά ζώα στη χώρα και υπό τον όρο ότι ο υπεύθυνος κτηνίατρος ορίζει τον κατάλληλο για τα παραγωγικά ζώα χρόνο αναμονής για να διασφαλισθεί ότι τα τρόφιμα που θα παραχθούν από τα ζώα αυτά δεν θα περιέχουν κατάλοιπα επικίνδυνα για τους καταναλωτές.

Αν το χρησιμοποιούμενο προϊόν δεν αναφέρει χρόνο αναμονής για τα συγκεκριμένα είδη ζώων ο καθοριζόμενος χρόνος αναμονής δεν μπορεί να είναι κατώτερος των 7 ημερών για τα αυγά και το γάλα, 28 ημερών για το κρέας πουλερικών και θηλαστικών, συμπεριλαμβανομένων του λίπους και των εντοσθίων, 500 βαθμοημερών για το κρέας των ψαριών.

Ο κτηνίατρος καταχωρεί όλα τα κατάλληλα στοιχεία και συγκεκριμένα την ημερομηνία εξέτασης των ζώων, την ταυτότητα του ιδιοκτήτη, τον αριθμό των ζώων που υποβάλλονται σε θεραπευτική αγωγή, τη διάγνωση, τα φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία χορηγήθηκε η συνταγή, τις δόσεις που χορηγήθηκαν, την προτεινόμενη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής και του χρόνου αναμονής, τηρεί δε τα στοιχεία αυτά στη διάθεση του ΕΟΦ, επί τρία τουλάχιστον έτη για την διεξαγωγή των σχετικών ελέγχων.

5. Κατά παρέκκλιση των διατάξεων της παραγράφου 3, οι κτηνίατροι που παρέχουν τις υπηρεσίες τους στη χώρα προερχόμενοι από άλλο κράτος μέλος, έχουν τη δυνατότητα να μεταφέρουν και να χορηγούν στα ζώα μικρές ποσότητες, που δεν υπερβαίνουν τις καθημερινές ανάγκες, ετοιμοχρήστων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, εκτός ανοσολογικών, των οποίων η χρήση δεν επιτρέπεται στη χώρα, εφόσον πληρούνται οι ακόλουθοι όροι:

α. η άδεια κυκλοφορίας που προβλέπεται στην παρ. 1 έχει χορηγηθεί από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους στο οποίο είναι εγκατεστημένος ο κτηνίατρος.

β. τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα μεταφέρονται από τον κτηνίατρο στην αρχική συσκευασία του παρασκευαστή.

γ. τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που πρόκειται να χορηγηθούν σε παραγωγικά ζώα έχουν την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση, ως προς τα δραστικά συστατικά, με τα προϊόντα των οποίων η χρήση επιτρέπεται στη χώρα, σύμφωνα με την παρ. 1.

δ. ο κτηνίατρος που παρέχει υπηρεσίες στη χώρα, οφείλει να είναι πλήρως εξοικειωμένος με την ορθή κτηνιατρική πρακτική που ισχύει στη χώρα, φροντίζει δε να τηρείται ο χρόνος αναμονής που ορίζεται στην ετικέτα του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, εκτός εάν μπορεί εύλογα να θεωρηθεί ότι γνωρίζει ότι απαιτείται μεγαλύτερος χρόνος αναμονής, προκειμένου να τηρηθούν οι κανόνες της ορθής κτηνιατρικής πρακτικής.

ε. ο κτηνίατρος δεν προμηθεύει κανένα κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν στον ιδιοκτήτη ή στον εκτροφέα των ζώων, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία στη χώρα, παρά μόνο τις ποσότητες που είναι απολύτως απαραίτητες για την ολοκλήρωση της θεραπείας των συγκεκριμένων ζώων.

στ. ο κτηνίατρος οφείλει να τηρεί λεπτομερή μητρώα για τα ζώα που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία, τη διάγνωση, τα χορηγηθέντα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα και τη δοσολογία, τη διάρκεια της αγωγής και τον τηρηθέντα χρόνο αναμονής.

Τα εν λόγω μητρώα πρέπει να ευρίσκονται στη διάθεση του ΕΟΦ, επί τρία έτη τουλάχιστον για τον έλεγχο.

ζ. τα είδη και η ποσότητα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που μεταφέρει ο κτηνίατρος, δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα γενικώς παραδεκτά από τις καθημερινές ανάγκες της ορθής κτηνιατρικής πρακτικής.

Άρθρο 6

(Άρθρο 5 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)
(Άρθρο 1 παρ. 5 της Οδηγίας 90/676/ΕΟΚ)
(Άρθρο 1 παρ. 3 και 4 της Οδηγίας 93/40/ΕΟΚ)

Για να χορηγηθεί η άδεια κυκλοφορίας που αναφέρεται στο άρθρο 5, ο υπεύθυνος κυκλοφορίας, ο οποίος έχει την έδρα του στη χώρα ή σε άλλο κράτος μέλος της Κοινότητας υποβάλλει αίτηση στον ΕΟΦ.

Στην αίτηση αυτή πρέπει να συνυποβάλλονται τα ακόλουθα πληροφοριακά και δικαιολογητικά στοιχεία:

1. Το όνομα ή η εταιρική επωνυμία και η διεύθυνση κατοικίας, ή η έδρα του υπεύθυνου κυκλοφορίας και κατά περίπτωση του αντίστοιχου παρασκευαστή ή παρασκευαστών και του εργοστασίου.

2. Η ονομασία του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος (εμπορική ονομασία, κοινόχρηστη ονομασία, με ή χωρίς εμπορικό σήμα, ή το όνομα του παρασκευαστή ή η επιστημονική ονομασία, ή ο χημικός τύπος, με ή χωρίς το εμπορικό σήμα, ή το όνομα του παρασκευαστή).

3. Η ποιοτική και ποσοτική σύνθεση όλων των συστατικών του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, με τη συνήθη ορολογία, χρησιμοποιώντας τη διεθνή κοινή ονομασία, που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, στη περίπτωση που υπάρχει τέτοια ονομασία, αλλά όχι τον εμπειρικό χημικό τύπο.

4. Περιγραφή της μεθόδου παρασκευής.

5. Θεραπευτικές ενδείξεις, αντενδείξεις και ανεπιθύμητες ενέργειες.

6. Η δοσολογία για τα διάφορα είδη ζώων, για τα οποία προορίζεται το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, η φαρμακευτική μορφή, ο τρόπος, η οδός χορήγησης και η διάρκεια ζωής.

7. Εάν χρειάζονται, διευκρινήσεις για τα μέτρα προφύλαξης και ασφάλειας που πρέπει να λαμβάνονται, για την αποθήκευση του προϊόντος, τη χορήγησή του στα ζώα και τη διάθεση των απορριμάτων, με ένδειξη των πιθανών κινδύνων που παρουσιάζει το προϊόν για το περιβάλλον και την υγεία του ανθρώπου, των ζώων ή των φυτών.

8. Ένδειξη του αναγκαίου χρόνου αναμονής μεταξύ της τελευταίας χορήγησης του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σε ζώα, υπό συνήθεις συνθήκες χρήσης και της παραγωγής τροφίμων από τα εν λόγω ζώα, ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα τρόφιμα αυτά δεν περιέχουν κατάλοιπα σε ποσότητες που να υπερβαίνουν τα καθορισμένα ανώτατα όρια.

Εφόσον κρίνεται αναγκαίο, ο αιτών προτείνει αιτιολογημένα ένα αποδεκτό επίπεδο καταλοίπων, μη επικίνδυνο για τον καταναλωτή, καθώς και τις συνήθεις μεθόδους εργαστηριακής ανάλυσης που δύνανται να χρησιμοποιούνται από τις αρμόδιες αρχές πρός ανίχνευση καταλοίπων.

9. Περιγραφή των μεθόδων ελέγχου, που χρησιμοποι-

ούνται από τον παρασκευαστή (ποιοτική και ποσοτική α-νάλυση των συστατικών και του τελικού προϊόντος, ειδικές δοκιμασίες π.χ. έλεγχοι για τη στειρότητα, τη παρουσία πυρετογόνων ουσιών και βαρέων μετάλλων, έλεγχοι σταθερότητας, βιολογικοί έλεγχοι και έλεγχοι τοξικότητας, έλεγχοι σε ενδιάμεσα προϊόντα της παραγωγής).

10. Τα αποτελέσματα:

αα. φυσικοχημικών, βιολογικών ή μικροβιολογικών δοκιμασιών,

ββ. τοξικολογικών και φαρμακολογικών δοκιμασιών,

γγ. κλινικών δοκιμασιών.

Με την επιφύλαξη των διατάξεων της νομοθεσίας σχετικά με την προστασία της βιομηχανικής και εμπορικής ι-διοκτησίας:

α. Ο αιτών δεν οφείλει να προσκομίζει τα αποτελέσματα των τοξικολογικών, φαρμακολογικών και κλινικών δοκιμασιών, εφόσον μπορεί να αποδείξει:

ι. είτε ότι το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, είναι ουσιωδώς όμοιο με άλλο, που ήδη κυκλοφορεί στη χώρα και ότι ο υπεύθυνος κυκλοφορίας του αρχικού κτηνιατρικού προϊόντος συμφωνεί για τη χρησιμοποίηση των τοξικολογικών, φαρμακολογικών ή κλινικών αναφορών που περιέχονται στον φάκελό του, για την εξέταση της εν λόγω αίτησης.

ιι. είτε, με λεπτομερείς παραπομπές στην επιστημονική βιβλιογραφία που υποβάλλει ο αιτών βάσει του παραρτήματος Α΄, της παρούσας ότι το ή τα συστατικά του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος έχουν καθιερωμένη ιατρική χρήση, με αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτό επίπεδο ασφαλείας.

ιιι. είτε ότι το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν είναι ουσιωδώς όμοιο με κτηνιατρικό προϊόν το οποίο έχει εγκριθεί, σύμφωνα με την ισχύουσα κοινοτική διαδικασία, πριν από έξι τουλάχιστον χρόνια στην Κοινότητα και κυκλοφορεί στη χώρα. Η περίοδος αυτή καθορίζεται στα δέκα χρόνια, όταν πρόκειται για φάρμακο που αναφέρεται στα παραρτήματα Α και Β του κανονισμού 2309/93 του Συμβουλίου.

β. Στη περίπτωση νέων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν γνωστά συστατικά, τα οποία ό-μως δεν έχουν χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό για θεραπευτικούς σκοπούς, ο αιτών οφείλει να υποβάλλει τα α-ποτελέσματα των τοξικολογικών, φαρμακολογικών και κλινικών δοκιμασιών, σχετικά με τον συνδυασμό αυτό, χωρίς όμως να απαιτείται η υποβολή βιβλιογραφικών αναφορών για κάθε μεμονωμένο συστατικό.

11 Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, σύμφωνα με το άρθρο 6α, ένα ή περισσότερα δείγματα ή μακέτες του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, στη μορφή με την οποία πρόκειται να κυκλοφορήσει, καθώς και το εσώκλειστο έντυπο οδηγιών που αναφέρεται στο άρθο 49 της παρούσας.

12. Έγγραφο της αρμόδιας Κρατικής Αρχής, από το ο-ποίο προκύπτει ότι επιτρέπεται στον παρασκευαστή να παρασκευάζει κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα στη χώρα του.

13. Αντίγραφα κάθε άδειας κυκλοφορίας του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που έχει χορηγηθεί σε άλλο κράτος μέλος ή σε τρίτη χώρα, μαζί με τον κατάλογο των κρατών μελών στα οποία βρίσκεται υπό εξέταση αίτηση για άδεια υποβληθείσα σύμφωνα με την οδηγία 81/851 όπως τροποποιήθηκε και ισχύει.

Αντίγραφα της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτείνεται από τον αιτούντα σύμφωνα με το άρθρο 6α ή που εγκρίθηκε από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους σύμφωνα με το άρθρο 6β, καθώς και α-ντίγραφα του προτεινόμενου φύλλου οδηγιών, λεπτομέρειες για κάθε αρνητική απόφαση όσον αφορά την έγκριση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, είτε από τη Κοινότητα είτε από τρίτη χώρα και τους λόγους που ο-δήγησαν στην απόφαση αυτή.

Οι πληροφορίες αυτές πρέπει να ενημερώνονται τακτικά.

14. Στην περίπτωση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν νέες δραστικές ουσίες οι οποίες δεν αναφέρονται στα παραρτήματα I, II ή III του κανονισμού (ΕΟΚ) α-ριθμ. 2377/90 (ΕΕ αρ. L 224 της 18.8.90) αντίγραφο των εγγράφων που υποβάλλονται στην Επιτροπή, σύμφωνα με το παράρτημα V του εν λόγω κανονισμού.

Άρθρο 6α

(Άρθρο 1 παρ. 6 της Οδηγίας 90/676/ΕΟΚ)

Η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που α-ναφέρεται στη περίπτωση 11 του άρθρου 6 περιλαμβάνει τα ακόλουθα πληροφοριακά στοιχεία:

1. Ονομασία του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

2. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά και σε συστατικά του εκδόχου, η γνώση της οποίας είναι αναγκαία για την ορθή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται οι διεθνείς κοινόχρηστες ονομασίες που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, εφόσον υπάρχουν, ή διαφορετικά οι συνήθεις κοινόχρηστες ή χημικές ονομασίες.

3. Φαρμακευτική μορφή.

4. Φαρμακολογικές ιδιότητες και εφόσον χρειάζεται, για θεραπευτικούς σκοπούς, τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά.

5. Κλινικά χαρακτηριστικά:

5.0. Είδη - στόχοι.

5.1. Ενδείξεις χρήσης, προσδιορίζοντας τα είδη - στόχους.

5.2. Αντενδείξεις.

5.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα και σοβαρότητα).

5.4. Ειδικές προφυλάξεις για τη χορήγηση.

5.5. Χορήγηση κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία.

5.6. Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.

5.7. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.

5.8. Υπερδοσολογία (συμπτώματα, πρώτες βοήθειες, α-ντίδοτα).

5.9. Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος - στόχο.

5.10. Χρόνος αναμονής.

5.11. Ειδικές προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το προϊόν στα ζώα.

6. Φαρμακευτικές πληροφορίες:

6.1. Ασυμβατότητα (μείζονος σημασίας).

6.2. Διάρκεια ζωής, αν απαιτείται, μετά την ανασύσταση του προϊόντος ή μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη.

6.3. Ιδιαίτερες συνθήκες διατήρησης.

6.4. Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη.

6.5. Όνομα ή εταιρική επωνυμία και διεύθυνση κατοικίας ή έδρα του υπεύθυνου κυκλοφορίας.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την τύχη του αχρησιμοποίητου προϊόντος ή των υλικών συσκευασίας.

Άρθρο 6β

(Άρθρο 1 παρ. 5 της Οδηγίας 93/40/ΕΟΚ)

Κατά την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας που αναφέρεται στο άρθρο 5 παρ. 1, ο ΕΟΦ γνωστοποιεί στον υπεύθυνο για τη διάθεση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος όπως εγκρίθηκε. Ο ΕΟΦ πρέπει να λαμβάνει όλα τα αναγκαία μέτρα προκειμένου οι πληροφορίες που περιλαμβάνονται στην περίληψη να είναι σύμφωνες με εκείνες που εγκρίνονται κατά την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας ή μεταγενέστερα. Ο ΕΟΦ διαβιβάζει αντίγραφο της άδειας στον ευρωπαϊκό οργανισμό για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων συνοδευομένη από την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στο άρθρο 6α.

Επί πλέον ο ΕΟΦ συντάσσει έκθεση αξιολόγησης και διατυπώνει σχόλια ως πρός τον φάκελο, όσον αφορά τα αποτελέσματα των αναλυτικών, φαρμακοτοξικολογικών και κλινικών δοκιμών του εν λόγω κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Η έκθεση αξιολόγησης ενημερώνεται μόλις καταστούν διαθέσιμες νέες πληροφορίες που έχουν σημασία για την αξιολόγηση της ποιότητας, της ασφάλειας ή της αποτελεσματικότητας του εν λόγω κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Άρθρο 7

(Άρθρο 6 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

Τα δικαιολογητικά και πληροφοριακά στοιχεία που αναφέρονται στις περιπτώσεις 8, 9 και 10 του άρθρου 6, για να υποβληθούν στον ΕΟΦ, πρέπει να έχουν συνταχθεί από εμπειρογνώμονες με τα απαραίτητα τεχνικά ή επαγγελματικά προσόντα.

Τα δικαιολογητικά και τα πληροφοριακά στοιχεία υπογράφονται από τους εμπειρογνώμονες αυτούς.

Άρθρο 8

(Άρθρο 7 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)
(Άρθρο 1 παρ. 8 της Οδηγίας 90/676/ΕΟΚ)

Ανάλογα με τα ειδικά προσόντα τους, ο ρόλος των εμπειρογνωμόνων είναι:

1. Να κάνουν εργασίες σχετικές με τον ειδικό επιστημονικό τομέα ειδικεύσεώς τους (αναλυτική χημεία, φαρμακολογία και ανάλογες πειραματικές επιστήμες, κλινική) και να περιγράφουν αντικειμενικά τα ποσοτικά και ποιοτικά αποτελέσματα των δοκιμασιών.

2. Να περιγράφουν τις διαπιστώσεις που έγιναν σύμφωνα με το παράρτημα Α της παρούσας απόφασης, σχετικά με τα αναλυτικά, φαρμακοτοξικολογικά και κλινικά πρότυπα και πρωτόκολλα στο τομέα του ελέγχου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων και ιδίως να αποφαίνονται:

α. ο αναλυτής χημικός αν το προϊόν είναι σύμφωνο με τη δηλωμένη σύνθεση, παρέχοντας κάθε αιτιολόγηση για τις μεθόδους ελέγχου που θα χρησιμοποιηθούν από τον παρασκευαστή,

β. ο φαρμακολόγος, καθώς και ο ειδικός με την κατάλληλη ειδικότητα:

- ποιά είναι η τοξικότητα του προϊόντος και ποιές είναι οι φαρμακολογικές ιδιότητες που διαπιστώθηκαν,

- αν, μετά τη χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος με τις κανονικές συνθήκες χρήσεως και με την τήρηση του συνιστώμενου χρόνου αναμονής, τα τρόφιμα που προέρχονται από ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία περιέχουν κατάλοιπα που να μπορούν να προκαλέσουν κίνδυνο στην υγεία του καταναλωτή.

γ. ο κλινικός, αν μπόρεσε να διαπιστώσει στα ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το προϊόν, τα αποτελέσματα που αντιστοιχούν στις πληροφορίες που παρέχει ο παρασκευαστής σύμφωνα με το άρθρο 6, αν είναι καλά ανεκτό το προϊόν, ποιά δοσολογία προτείνει και ποιές είναι οι ενδεχόμενες αντενδείξεις και ανεπιθύμητες ενέργειες.

3. Να δικαιολογούν την ενδεχόμενη προσφυγή στη βιβλιογραφική τεκμηρίωση που αναφέρεται στην περίπτωση 10 του άρθρου 6 υπό τις συνθήκες που προβλέπει το παράρτημα Α της παρούσας απόφασης.

Οι λεπτομερείς εκθέσεις των εμπειρογνωμόνων περιλαμβάνονται στον φάκελο που υποβάλλει ο αιτών.

Σε κάθε έκθεση επισυνάπτεται σύντομο βιογραφικό σημείωμα του εμπειρογνώμονα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ III

Εξέταση της αίτησης για χορήγηση άδειας.
Άδεια - Ανανέωση άδειας.

Άρθρο 9

(Άρθρο 8 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)
(Άρθρο 1 παρ. 6 της Οδηγίας 93/40/ΕΟΚ)

1. Ο ΕΟΦ λαμβάνει όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε η διαδικασία για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος να ολοκληρώνεται εντός 210 ημερών από την υποβολή της εγκύρου αιτήσεως με πλήρη φάκελο.

2. Όταν ο ΕΟΦ διαπιστώνει ότι μια αίτηση για χορήγηση άδειας που υποβλήθηκε μετά την 1η Ιανουαρίου 1995 βρίσκεται ήδη υπό ενεργό εξέταση σε άλλο κράτος μέλος, όσον αφορά το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, μπορεί να αποφασίσει να αναστείλει τη λεπτομερή εξέταση της αιτήσεως και να αναμείνει την έκθεση αξιολόγησης του άλλου κράτους μέλους σύμφωνα με το άρθρο 6β.

Ο ΕΟΦ ενημερώνει το άλλο κράτος μέλος και τον αιτούντα ως προς την απόφασή του να αναστείλει τη λεπτομερή εξέταση της εν λόγω αιτήσεως. Μόλις ολοκληρωθεί η εξέταση της αιτήσεως και ληφθεί απόφαση, το άλλο κράτος μέλος αποστέλλει αντίγραφο της έκθεσης αξιολόγησης στον ΕΟΦ.

Εντός 90 ημερών από την παραλαβή της έκθεσης αξιολόγησης ο ΕΟΦ είτε αναγνωρίζει την απόφαση του άλλου κράτους μέλους και την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που έχει εγκρίνει είτε, αν κρίνει ότι υπάρχουν λόγοι που στηρίζουν την άποψη ότι η έγκριση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να παρουσιάζει κινδύνους για την υγεία των ανθρώπων ή των ζώων ή για το περιβάλλον, όσον αφορά την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος εφαρμόζει τις διαδικασίες που θεσπίζονται στα άρθρα 19 έως 23 της παρούσας.

Άρθρο 9α

(Άρθρο 1 παρ. 7 της Οδηγίας 93/40/ΕΟΚ)

Από την 1η Ιανουαρίου 1998, όταν ο ΕΟΦ πληροφορείται, σύμφωνα με την περ. 13 του άρθρου 6, ότι ένα άλλο κράτος μέλος έχει εγκρίνει κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο έχει επίσης υποβληθεί αίτηση για άδεια στον ΕΟΦ, ζητά αμέσως από τις αρχές του κράτους μέλους που χορήγησε την άδεια να του διαβιβάσει την έκθεση αξιολόγησης που αναφέρεται στη δεύτερη παράγραφο του άρθρου 6β.

Εντός 90 ημερών από την παραλαβή της έκθεσης αξιολόγησης, ο ΕΟΦ είτε αναγνωρίζει την απόφαση του πρώτου κράτους μέλους και τη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος όπως έχει εγκριθεί, είτε αν κρίνει ότι υπάρχουν λόγοι που στηρίζουν την άποψη ότι η έγκριση του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να παρουσιάζει κινδύνους για την υγεία των ανθρώπων ή των ζώων ή για το περιβάλλον, όσον αφορά τη ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, εφαρμόζει τις διαδικασίες που θεσπίζονται στα άρθρα 19 έως 23 της παρούσας.

Άρθρο 10

(Άρθρο 9 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)
(Άρθρο 1 παρ. 9 και 10 της Οδηγίας 90/676/ΕΟΚ)

Για την εξέταση της αιτήσεως που υποβάλλεται βάσει του άρθρου 6 ο ΕΟΦ:

1. Ελέγχει κατά πόσο ο υποβληθείς φάκελος είναι σύμφωνος με το άρθρο 6 και εξετάζει, με βάση τις εκθέσεις που συντάσσουν οι εμπειρογνώμονες σύμφωνα με το άρθρο 8, αν πληρούνται οι προϋποθέσεις για την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας.

2. Μπορεί να υποβάλλει σε έλεγχο το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, τα δραστικά συστατικά του και, αν απαιτείται, τα ενδιάμεσα προϊόντα του, ή τα λοιπά συστατικά του, στο εργαστήριό του ή σε εξουσιοδοτημένο εργαστήριο για το σκοπό αυτό και βεβαιώνεται ότι οι μέθοδοι ελέγχου που χρησιμοποιούνται από τον παρασκευαστή και περιγράφονται στο φάκελο της αίτησης, σύμφωνα με την περ. 9 του άρθρου 6, είναι ικανοποιητικές.

3. Μπορεί να ζητήσει από τον αιτούντα να συμπληρώσει τον φάκελο όσον αφορά τα στοιχεία που αναφέρονται στο άρθρο 6.

Όταν γίνεται χρήση της ευχέρειας αυτής, οι προθεσμίες που προβλέπονται στο άρθρο 9 αναστέλλονται έως ότου υποβληθούν τα απαιτούμενα συμπληρωματικά στοιχεία. Οι προθεσμίες αυτές αναστέλλονται επίσης, για το χρονικό διάστημα που παρέχεται ενδεχόμενα στον αιτούντα για να δώσει προφορικές ή γραπτές εξηγήσεις.

4. Μπορεί να ζητήσει από τον αιτούντα να προσκομίσει ουσίες σε επαρκείς ποσότητες για να ελεγχθεί η μέθοδος ανάλυσης που προτείνει σύμφωνα με την περ. 8 του άρθρου 6 και για να χρησιμοποιηθούν στα πλαίσια του ελέγχου ανίχνευσης καταλοίπων του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Άρθρο 11

(Άρθρο 10 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

Ο ΕΟΦ λαμβάνει τα κατάλληλα μέτρα ώστε:

1. Να επαληθεύει ότι οι παρασκευαστές και οι εισαγωγείς κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία προέρχονται από τρίτες χώρες, είναι σε θέση να παρασκευάσουν τα προϊόντα αυτά, τηρώντας τις υποδείξεις που παρέχονται σύμφωνα με τη περ. 4 του άρθρου 6, ή και να πραγματοποιούν τους ελέγχους σύμφωνα με τις μεθόδους που περιγράφονται στον φάκελο, βάσει της περ. 9 του άρθρου 6.

2. Να επιτρέπεται σε αιτιολογημένες περιπτώσεις, στους παρασκευαστές και στους εισαγωγείς κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία προέρχονται από τρίτες χώρες, να αναθέτουν σε τρίτους ορισμένα στάδια της παρασκευής ή και ορισμένους από τους ελέγχους που προβλέπονται στην περ. 1 του παρόντος άρθρου.

Στην περίπτωση αυτή, ο έλεγχος διενεργείται και στις εγκαταστάσεις αυτών των τρίτων.

Άρθρο 12

(Άρθρο 11 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

Η άδεια κυκλοφορίας που προβλέπεται στο άρθρο 5 δεν χορηγείται σε περίπτωση που, μετά από έλεγχο των δικαιολογητικών και των πληροφοριακών στοιχείων που απαριθμούνται στο άρθρο 6, αποδειχθεί ότι:

1. Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν είναι επιβλαβές υπό τις συνθήκες χρησιμοποίησης που αναφέρονται στην αίτηση για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, είτε δεν έχει θεραπευτική δράση, είτε δεν αιτιολογείται επαρκώς από τον αιτούντα, αναφορικά με το είδος των ζώων που πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπευτική αγωγή, είτε δεν έχει τη δηλωμένη ποσοτική και ποιοτική σύνθεση.

2. Ο συνιστώμενος χρόνος αναμονής από τον αιτούντα δεν είναι όσο πρέπει επαρκής για να διασφαλισθεί, ότι τα τρόφιμα, που προέρχονται από το ζώο το οποίο υποβλήθηκε σε θεραπεία, δεν περιέχουν κατάλοιπα που θα μπορούσαν να είναι επικίνδυνα για την υγεία του καταναλωτή, ή ότι ο χρόνος αυτός δεν είναι επαρκώς αιτιολογημένος.

3. Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρήση που απαγορεύεται βάσει άλλων κοινοτικών διατάξεων. Εν τούτοις, μέχρι να υπάρξει κοινοτική ρύθμιση, ο ΕΟΦ μπορεί να μη χορηγεί άδεια κυκλοφορίας σε περίπτωση που το μέτρο αυτό είναι αναγκαίο για να διασφαλισθεί η προστασία της δημόσιας υγείας, της υγείας των καταναλωτών ή της υγείας των ζώων.

Δεν χορηγείται επίσης άδεια σε περίπτωση που ο φάκελος ο οποίος υποβάλλεται στον ΕΟΦ, δεν είναι σύμφωνος με τις διατάξεις των άρθρων 6, 7 και 8.

Άρθρο 13

(Άρθρο 12 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

Η άδεια που προβλέπεται στο άρθρο 5 μπορεί να συνοδεύεται με την υποχρέωση για τον υπεύθυνο της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά να αναγράφει πάνω στον περιέκτη ή και στην εξωτερική συσκευασία και στο έντυπο οδηγιών, αν αυτό απαιτείται, άλλα στοιχεία ειδικής σημασίας για την ασφάλεια ή την προστασία της υγείας, συμπεριλαμβανομένων και των ειδικών προφυλάξεων χρήσεως και άλλων προειδοποιήσεων που προκύπτουν από τις κλινικές και φαρμακολογικές δοκιμασίες που προβλέπονται στο άρθρο 6 περ. 10 ή που, μετά την κυκλοφορία προκύπτουν από την πείρα που αποκτήθηκε κατά τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Η άδεια κυκλοφορίας μπορεί επίσης, να συνοδεύεται με την υποχρέωση εισαγωγής στο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, μιας ουσίας επισήμανσης.

Άρθρο 14

(Άρθρο 13 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

Η άδεια κυκλοφορίας δεν απαλλάσσει τον παρασκευαστή ή, κατά περίπτωση τον υπεύθυνο κυκλοφορίας, από την ευθύνη η οποία απορρέει από το ισχύον δίκαιο.

Άρθρο 15

(Άρθρο 14 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)
(Άρθρο 1 παρ. 11 της Οδηγίας 90/676/ΕΟΚ)
(Άρθρο 1 παρ. 8 της Οδηγίας 93/40/ΕΟΚ)

1. Ο υπεύθυνος κυκλοφορίας οφείλει, μετά τη χορήγη-

ση της άδειας, να λαμβάνει υπόψη του, όσον αφορά τις μεθόδους ελέγχου και παρασκευής που προβλέπονται στο άρθρο 6 περ. 4 και 9 την τεχνική και επιστημονική πρόοδο και να επιφέρει τις αναγκαίες τροποποιήσεις, ούτως ώστε τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα να παρασκευάζονται και ελέγχονται βάσει γενικώς αποδεκτών επιστημονικών μεθόδων.

Οι τροποποιήσεις αυτές πρέπει να εγκρίνονται από τον ΕΟΦ.

Εάν το ζητήσει ο ΕΟΦ, ο υπεύθυνος κυκλοφορίας επανεξετάζει και τις μεθόδους αναλυτικής ανίχνευσης που αναφέρονται στην περ. 8 του άρθρου 6 και προτείνει τις τυχόν τροποποιήσεις που απαιτούνται λόγω της τεχνικής και επιστημονικής προόδου.

2. Ο υπεύθυνος κυκλοφορίας πρέπει να διαβιβάζει αμέσως στον ΕΟΦ κάθε νέο στοιχείο που ενδέχεται να συνεπάγεται τροποποίηση των πληροφοριών και εγγράφων που αναφέρονται στο άρθρο 6 ή της εγκεκριμένης περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στο άρθρο 6β.

Ο υπεύθυνος αυτός ενημερώνει αμέσως τον ΕΟΦ για κάθε απαγόρευση ή περιορισμό που επιβάλλουν οι αρμόδιες αρχές των χωρών όπου διατίθεται το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν και για κάθε οποιαδήποτε σοβαρή και αιφνίδια αντίδραση στον άνθρωπο ή στα συγκεκριμένα ζώα.

3. Ο υπεύθυνος κυκλοφορίας οφείλει να καταγράφει κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρείται στα ζώα ή στον άνθρωπο. Τα σχετικά μητρώα διατηρούνται επι πέντε τουλάχιστον έτη και τίθενται στη διάθεση του ΕΟΦ, όταν τα ζητεί.

4. Μετά την έκδοση της άδειας, ο υπεύθυνος για τη διάθεση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά πρέπει, όσον αφορά τις μεθόδους παρασκευής και ελέγχου που προβλέπονται στο άρθρο 6 δεύτερο εδάφιο σημεία 4 και 9 να λαμβάνει υπόψη την τεχνική και επιστημονική πρόοδο και να εισάγει κάθε απαραίτητη τροποποίηση ώστε το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν να παρασκευάζεται και να ελέγχεται σύμφωνα με τις γενικά αποδεκτές επιστημονικές μεθόδους.

Για τις τροποποιήσεις αυτές, ο υπεύθυνος για τη διάθεση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά, υποβάλλει αίτηση στον ΕΟΦ, προκειμένου να λάβει σχετική άδεια.

Άρθρο 16

(Άρθρο 15 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)
(Άρθρο 1 παρ. 12 της Οδηγίας 90/676/ΕΟΚ)
(Άρθρο 1 παρ. 9 της Οδηγίας 93/40/ΕΟΚ)

1. Η άδεια ισχύει για πέντε χρόνια και ανανεώνεται ανά πενταετία, κατόπιν αιτήσεως του κατόχου που υποβάλλεται στον ΕΟΦ τρεις τουλάχιστον μήνες πριν από την ημερομηνία λήξης της και αφού προηγηθεί εξέταση του φακέλου για την ενημέρωση των στοιχείων που έχουν υποβληθεί.

2. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις και κατόπιν συνεννοήσεως με τον αιτούντα, η χορήγηση άδειας μπορεί να εξαρτάται από την εκπλήρωση ορισμένων ειδικών υποχρεώσεων που υπόκεινται σε ετήσια αξιολόγηση και συμπεριλαμβάνουν:

- τη διεξαγωγή συμπληρωματικών μελετών μετά τη χορήγηση της άδειας.
- τη γνωστοποίηση των ανεπιθυμήτων ενεργειών του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Οι έκτακτες αυτές αποφάσεις μπορούν να λαμβάνονται μόνο για αντικειμενικούς και επαληθεύσιμους λόγους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV

Επιτροπή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.
(Άρθρο 1 παρ. 10 της Οδηγίας 93/40ΕΟΚ)

Άρθρο 17

1. Προκειμένου να διευκολυνθεί η λήψη κοινών αποφάσεων από τα κράτη μέλη σχετικά με την έγκριση των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων με βάση τα επιστημονικά κριτήρια ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας και να επιτευχθεί έτσι η ελεύθερη κυκλοφορία των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων στην Κοινότητα, έχει συσταθεί επιτροπή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, η οποία καλείται στο εξής «επιτροπή». Η επιτροπή αποτελεί μέρος του ευρωπαϊκού οργανισμού για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων, που έχει συσταθεί με τον κανονισμό (ΕΟΚ) αρ. 2309/93, και ο οποίος καλείται στο εξής «Οργανισμός».

2. Εκτός από τα άλλα καθήκοντα που της έχουν ανατεθεί από το κοινοτικό δίκαιο, η επιτροπή εξετάζει κάθε ζήτημα σχετικό με τη χορήγηση, τροποποίηση, αναστολή ή ανάκληση άδειας κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος το οποίο υποβάλλεται σ' αυτήν σύμφωνα με την οδηγία 81/851/ ΕΟΚ όπως τροποποιήθηκε και ισχύει.

3. Η επιτροπή εγκρίνει τον εσωτερικό της κανονισμό.

Άρθρο 18

1. Προκειμένου να επιτύχει την αναγνώριση σύμφωνα με την διαδικασία που ορίζεται στο παρόν κεφάλαιο, σε ένα ή περισσότερα κράτη μέλη, άδειας που έχει εκδοθεί από κράτος μέλος σύμφωνα με το άρθρο 5 ο κάτοχος της άδειας υποβάλλει αίτηση στον ΕΟΦ ή στις αρμόδιες κρατικές αρχές των σχετικών κρατών μελών, μαζί με τις πληροφορίες και τα στοιχεία που αναφέρονται στα άρθρα 6, 6α και 6β. Βεβαιώνει δε ότι ο σχετικός φάκελος ταυτίζεται με τον φάκελο που έγινε αποδεκτός από το πρώτο κράτος μέλος ή προσδιορίζει κάθε τροποποίηση ή προσθήκη που μπορεί να περιέχει.

Στην τελευταία περίπτωση, πιστοποιεί ότι η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτείνεται από αυτόν σύμφωνα με το άρθρο 6α είναι ταυτόσημη με την περίληψη που έγινε αποδεκτή από το πρώτο κράτος μέλος σύμφωνα με το άρθρο 6β. Περαιτέρω, πιστοποιεί ότι όλοι οι φάκελοι που υποβάλλονται στα πλαίσια της διαδικασίας αυτής είναι ταυτόσημοι.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας κοινοποιεί την αίτηση στην επιτροπή, την ενημερώνει σχετικά με τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και τις ημερομηνίες υποβολής της αίτησης και της αποστέλλει αντίγραφο της άδειας που χορηγήθηκε από το πρώτο κράτος μέλος. Αποστέλλει επίσης στην επιτροπή αντίγραφα όλων των αδειών κυκλοφορίας που ενδέχεται να έχουν χορηγηθεί από τα άλλα κράτη μέλη για το συγκεκριμένο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν και αναφέρει αν βρίσκεται ήδη υπό εξέταση σε κράτος μέλος αίτηση για άδεια.

3. Εκτός από τις περιπτώσεις που αναφέρονται στο άρθρο 9α, πριν την υποβολή της αίτησης, ο κάτοχος της άδειας ενημερώνει το κράτος μέλος που χορήγησε την άδεια στην οποία βασίζεται η αίτηση, ότι πρόκειται να υποβληθεί αίτηση σύμφωνα με την Οδηγία 81/851/ΕΟΚ και του κοινοποιεί τις τυχόν προσθήκες στον αρχικό φάκελο. Το εν λόγω κράτος μέλος μπορεί να απαιτήσει από τον αι-

τούντα να του διαβιβάσει όλα τα έγγραφα και στοιχεία που απαιτούνται προκειμένου να ελέγξει ότι οι υποβληθέντες φάκελοι είναι ταυτόσημοι.

Επι πλέον ο κάτοχος της άδειας ζητά από το κράτος μέλος που χορήγησε την αρχική άδεια να καταρτίσει έκθεση αξιολόγησης για το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν, ή εφόσον χρειάζεται, να ενημερώνει την υπάρχουσα έκθεση αξιολόγησης. Το εν λόγω κράτος μέλος καταρτίζει την έκθεση αξιολόγησης ή την ενημερώνει εντός 90 ημερών από την παραλαβή της αίτησης.

Ταυτόχρονα με την υποβολή της αίτησης σύμφωνα με την παράγραφο 1, το κράτος μέλος που χορήγησε την αρχική άδεια διαβιβάζει την έκθεση αξιολόγησης στο κράτος μέλος ή στα κράτη μέλη τα οποία ενδιαφέρει η αίτηση.

4. Εκτός της εξαιρετικής περίπτωσης που ορίζεται στο άρθρο 19 παράγραφος 1, ο ΕΟΦ αναγνωρίζει την άδεια κυκλοφορίας που χορηγήθηκε από το πρώτο κράτος μέλος εντός 90 ημερών από την παραλαβή της αίτησης και της έκθεσης αξιολόγησης.

Ενημερώνει το κράτος μέλος που χορήγησε την αρχική άδεια, τα υπόλοιπα κράτη μέλη τα οποία ενδιαφέρει η αίτηση, την επιτροπή και τον υπεύθυνο για τη διάθεση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά.

Άρθρο 19

1. Παρά το άρθρο 18, παρ. 4, αν ο ΕΟΦ θεωρεί ότι υπάρχουν λόγοι που στηρίζουν την άποψη ότι η έγκριση του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να περικλείει κινδύνους για την υγεία των ανθρώπων ή των ζώων ή για το περιβάλλον, όσον αφορά την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, ενημερώνει αμέσως τον αιτούντα, το κράτος μέλος που χορήγησε την αρχική άδεια, κάθε άλλο κράτος μέλος το οποίο ενδιαφέρει η αίτηση και την επιτροπή. Ο ΕΟΦ δηλώνει λεπτομερώς τους λόγους και υποδεικνύει τα μέτρα που ενδεχομένως απαιτούνται για την διόρθωση των ατελειών της αίτησης.

2. Όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη καταβάλλουν κάθε προσπάθεια προκειμένου να επιτευχθεί συμφωνία ως προς τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν σχετικά με την αίτηση. Παρέχουν την δυνατότητα στον αιτούντα να γνωστοποιήσει την άποψή του γραπτώς ή προφορικώς.

Εν τούτοις, αν τα κράτη μέλη δεν κατορθώσουν να συμφωνήσουν εντός της προθεσμίας που αναφέρεται στο άρθρο 18 παρ. 4, παραπέμπουν αμέσως το θέμα στην επιτροπή, προκειμένου να εφαρμοσθεί η διαδικασία του άρθρου 22.

3. Εντός της προθεσμίας που αναφέρεται στην παράγραφο 2, τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη παρέχουν στην επιτροπή λεπτομερή έκθεση σχετικά με τα θέματα, για τα οποία δεν έχει καταστεί δυνατόν να καταλήξουν σε συμφωνία και τους λόγους της διαφωνίας τους. Αντίγραφο του εγγράφου αυτού χορηγείται στον αιτούντα.

4. Μόλις πληροφορηθεί ότι το θέμα έχει παραπεμφθεί στην επιτροπή, ο αιτών της αποστέλλει αμέσως αντίγραφο των πληροφοριών και στοιχείων που αναφέρονται στο άρθρο 18 παράγραφος 1.

Άρθρο 20

Αν, για ένα συγκεκριμένο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, έχουν υποβληθεί, σύμφωνα με τα άρθρα 6 και 6α, δύο ή περισσότερες αιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας και τα κράτη μέλη λάβουν διαφορετικές αποφάσεις ως προς την έγκριση, την αναστολή ή την ανάκληση αυτού του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος από την αγορά, κάθε κράτος μέλος ή η Επιτροπή ή ο υπεύθυνος για τη διάθεση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά μπορεί να παραπέμψει το θέμα σε επιτροπή προκειμένου να εφαρμοσθεί η διαδικασία που θεσπίζεται στο άρθρο 22.

Το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, ο υπεύθυνος για τη διάθεση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά ή η Επιτροπή προσδιορίζουν με σαφήνεια το θέμα που παραπέμπεται στην επιτροπή για εξέταση και, αν χρειάζεται, ενημερώνουν τον υπεύθυνο για την διάθεση στην αγορά του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Τα κράτη μέλη και ο υπεύθυνος για τη διάθεση στην αγορά του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος παρέχουν στην επιτροπή κάθε διαθέσιμη πληροφορία σχετική με το υπό εξέταση θέμα.

Άρθρο 21

Σε ειδικές περιπτώσεις που παρουσιάζουν κοινοτικό ενδιαφέρον, τα κράτη μέλη ή η Επιτροπή ή ο αιτών ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορούν να παραπέμψουν το θέμα στην επιτροπή για την εφαρμογή της διαδικασίας που θεσπίζεται στο άρθρο 22 προτού ληφθεί απόφαση σχετικά με αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας ή αναστολή ή ανάκληση άδειας ή για οποιαδήποτε άλλη τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας που φαίνεται αναγκαία, προκειμένου ιδίως να ληφθούν υπόψη τυχόν πληροφορίες που έχουν συλλεχθεί σύμφωνα με το κεφάλαιο 6α.

Το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ή η Επιτροπή προσδιορίζουν με σαφήνεια το θέμα που παραπέμπεται στην επιτροπή για εξέταση και ενημερώνουν τον υπεύθυνο για τη διάθεση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά.

Τα κράτη μέλη και ο υπεύθυνος για τη διάθεση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά διαβιβάζουν στην επιτροπή κάθε διαθέσιμη πληροφορία σχετική με το υπό εξέταση θέμα.

Άρθρο 22

1. Όταν γίνεται προσφυγή με τη διαδικασία που περιγράφεται στο παρόν άρθρο, η επιτροπή εξετάζει το σχετικό θέμα και διατυπώνει αιτιολογημένη γνώμη εντός 90 ημερών από την ημερομηνία παραπομπής του θέματος σ' αυτήν.

Πάντως στις περιπτώσεις που φέρονται ενώπιον της επιτροπής σύμφωνα με τα άρθρα 20 και 21, η προθεσμία αυτή μπορεί να παραταθεί για άλλες 90 ημέρες.

Σε επείγουσες περιπτώσεις, κατόπιν προτάσεως του προέδρου της, η επιτροπή μπορεί να επιβάλλει μικρότερη προθεσμία.

2. Για την εξέταση του θέματος, η επιτροπή μπορεί να ορίσει ένα από τα μέλη της ως εισηγητή. Η επιτροπή μπορεί επίσης να ορίσει ανεξάρτητους εμπειρογνώμονες για να εκφέρουν τη γνώμη τους σε συγκεκριμένα ζητήματα. Όταν ορίζει εμπειρογνώμονες, η επιτροπή καθορίζει τα καθήκοντά τους και προσδιορίζει προθεσμία για την εκπλήρωση των καθηκόντων αυτών.

3. Στις περιπτώσεις που αναφέρονται στα άρθρα 19 και 20, προτού διατυπώσει τη γνώμη της, η επιτροπή παρέχει

στον υπεύθυνο για τη διάθεση στην αγορά του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος τη δυνατότητα να δίνει γραπτές ή προφορικές εξηγήσεις.

Στην περίπτωση που αναφέρεται στο άρθρο 21, ο υπεύθυνος για τη διάθεση στην αγορά του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να κληθεί να δώσει ο ίδιος γραπτές ή προφορικές εξηγήσεις.

Εάν το θεωρεί αναγκαίο, η επιτροπή μπορεί να καλέσει κάθε άλλο πρόσωπο να δώσει πληροφορίες σχετικά με το θέμα.

Η επιτροπή μπορεί να αναστείλει την προθεσμία που αναφέρεται στην παράγραφο 1 προκειμένου να μπορέσει ο υπεύθυνος για τη διάθεση στην ανορά του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος να προετοιμάσει τις εξηγήσεις του.

4. Όταν κατά την γνώμη της επιτροπής:

- η αίτηση δεν πληροί τα κριτήρια για άδεια ή

- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτείνεται από τον αιτούντα σύμφωνα με το άρθρο 6α πρέπει να τροποποιηθεί ή

- η άδεια πρέπει να χορηγηθεί υπό όρους σχετικούς με τις προϋποθέσεις που θεωρούνται ουσιώδους σημασίας για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένης της φαρμακοεπαγρύπνησης ή

- η άδεια κυκλοφορίας πρέπει να ανασταλεί, να τροποποιηθεί ή να ανακληθεί,

ο οργανισμός ενημερώνει αμέσως τον υπεύθυνο για τη διάθεση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά. Εντός 15 ημερών από την παραλαβή της γνώμης, ο υπεύθυνος για τη διάθεση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά, μπορεί να ειδοποιήσει γραπτώς τον οργανισμό ότι επιθυμεί να ασκήσει προσφυγή.

Στην περίπτωση αυτή γνωστοποιεί λεπτομερώς τους λόγους της προσφυγής του εντός προθεσμίας 60 ημερών από την παραλαβή της γνώμης.

Εντός 60 ημερών από την παραλαβή των λόγων της προσφυγής, η επιτροπή εξετάζει αν η γνώμη της πρέπει να αναθεωρηθεί και τα πορίσματα στα οποία καταλήγει σχετικά με την προσφυγή επισυνάπτονται στην έκθεση αξιολόγησης που αναφέρεται στην παράγραφο 5.

5. Εντός 30 ημερών από την έκδοσή της, ο οργανισμός διαβιβάζει την τελική γνώμη της επιτροπής στα κράτη μέλη, στην Επιτροπή και στον υπεύθυνο για τη διάθεση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά, μαζί με έκθεση στην οποία περιγράφεται η αξιολόγηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος και οι λόγοι που αιτιολογούν τα πορίσματά της.

Στην περίπτωση γνώμης υπέρ της χορήγησης ή της διατήρησης άδειας κυκλοφορίας του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, στη γνώμη επισυνάπτονται τα ακόλουθα έγγραφα:

α. σχέδιο περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, όπως αναφέρεται στο άρθρο 6α, εφόσον χρειάζεται, το σχέδιο αυτό θα απηχεί τις διαφορετικές κτηνιατρικές συνθήκες των διαφόρων κρατών μελών.

β. ενδεχομένως, οι όροι στους οποίους υπόκειται η άδεια κατά την έννοια της παρ. 4.

Άρθρο 23

1. Εντός 30 ημερών από την παραλαβή της γνώμης, η Επιτροπή καταρτίζει σχέδιο απόφασης σχετικά με την αίτηση, λαμβάνοντας υπόψη το κοινοτικό δίκαιο.

Στην περίπτωση που το σχέδιο απόφασης προβλέπει τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, επισυνάπτονται τα έγγραφα που αναφέρονται στο άρθρο 22 παρ. 5 στοιχεία (α) και (β).

Όταν σε εξαιρετικές περιπτώσεις, το σχέδιο απόφασης δεν είναι σύμφωνο με τη γνώμη του οργανισμού, η Επιτροπή επισυνάπτει επίσης λεπτομερή επεξήγηση των λόγων της διαφοράς.

Το σχέδιο απόφασης διαβιβάζεται στα κράτη μέλη και τον αιτούντα.

2. Η τελική απόφαση για την αίτηση λαμβάνεται σύμφωνα με τη διαδικασία που ορίζεται στο άρθρο 42κ της οδηγίας του Συμβουλίου 93/40/ΕΟΚ.

3. Ο εσωτερικός κανονισμός της επιτροπής που αναφέρεται στο άρθρο 42κ της οδηγίας του Συμβουλίου 93/40 ΕΟΚ προσαρμόζεται ώστε να λαμβάνονται υπόψη τα καθήκοντα που της ανατίθενται σύμφωνα με την οδηγία 93/40/ΕΟΚ.

Οι προσαρμογές αυτές περιλαμβάνουν :

- εκτός από τις περιπτώσεις που ορίζονται στην παρ. 1 τρίτο εδάφιο, η γνώμη της μόνιμης επιτροπής λαμβάνεται γραπτώς.

- κάθε κράτος μέλος διαθέτει προθεσμία τουλάχιστον 28 ημερών για να υποβάλλει στην Επιτροπή γραπτές παρατηρήσεις σχετικά με το σχέδιο απόφασης.

- κάθε κράτος μέλος μπορεί να ζητήσει γραπτώς τη συζήτηση του σχεδίου απόφασης από τη μόνιμη επιτροπή, αιτιολογώντας λεπτομερώς το αίτημά του αυτό.

Εφόσον κατά τη γνώμη της Επιτροπής, από τις γραπτές παρατηρήσεις κράτους μέλους ανακύπτουν σημαντικά νέα θέματα επιστημονικής ή τεχνικής φύσεως που δεν εξετάζονται στη γνώμη του οργανισμού, ο πρόεδρος αναστέλλει τη διαδικασία και αναπέμπει την αίτηση στον οργανισμό πρός περαιτέρω εξέταση.

Η Επιτροπή θεσπίζει τις αναγκαίες διατάξεις εφαρμογής της παραγράφου αυτής με τη διαδικασία που καθορίζεται στο άρθρο 42ι της οδηγίας του Συμβουλίου 93/40/ΕΟΚ.

4. Η απόφαση που λαμβάνεται σύμφωνα με το παρόν άρθρο απευθύνεται στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και τον υπεύθυνο για τη διάθεση στην αγορά του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Τα κράτη μέλη χορηγούν ή ανακαλούν την άδεια κυκλοφορίας ή επιφέρουν τις αναγκαίες τροποποιήσεις ως πρός τους όρους της, προκειμένου να συμμορφωθούν με την απόφαση εντός προθεσμίας 30 ημερών από την κοινοποίησή της.

Ενημερώνουν αμέσως την Επιτροπή και την επιτροπή σχετικά.

5. Η διαδικασία που αναφέρεται στα άρθρα 17 έως 23 δεν εφαρμόζεται στις περιπτώσεις του άρθρου 10 παρ. 2 της Υπουργικής απόφασης 352671/95 (Β' 515) για τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα.

Άρθρο 24

Κάθε αίτηση του υπεύθυνου για τη διάθεση στην αγορά του κτηνιατρικού φαρμακευτικούπροϊόντος σχετικά με την τροποποίηση άδειας κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις του παρόντος κεφαλαίου, υποβάλλεται σε όλα τα κράτη μέλη που έχουν ήδη εγκρίνει το συγκεκριμένο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

Η Επιτροπή σε συννενόηση με τον οργανισμό, θεσπίζει τις κατάλληλες ρυθμίσεις για την εξέταση των τροποποιήσεων των όρων μιας άδειας κυκλοφορίας.

Οι ρυθμίσεις αυτές περιλαμβάνουν σύστημα γνωστοποίησης ή διοικητικές διαδικασίες σχετικά με τις ήσσονος σημασίας μεταβολές και ορίζουν με ακρίβεια την έννοια της «ήσσονος σημασίας μεταβολής».

Οι ρυθμίσεις αυτές θεσπίζονται από την Επιτροπή με τη μορφή εκτελεστικού κανονισμού σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 42ι της οδηγίας του Συμβουλίου 93/40/ΕΟΚ.

Για τα προϊόντα που υπόκεινται στη διαιτησία της Επιτροπής, η διαδικασία που θεσπίζεται στα άρθρα 22 και 23 εφαρμόζεται κατ' αναλογία και στις τροποποιήσεις των αδειών κυκλοφορίας.

Άρθρο 24α

1. Εάν ο ΕΟΦ κρίνει ότι είναι αναγκαία για την προστασία της υγείας του ανθρώπου ή των ζώων ή για την προστασία του περιβάλλοντος, η τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί σύμφωνα με το παρόν κεφάλαιο ή η αναστολή ή η ανάκλησή της, παραπέμπει το θέμα αυτό αμέσως στην επιτροπή προκειμένου να εφαρμοσθούν οι διαδικασίες που θεσπίζονται στα άρθρα 22 και 23.

2. Με την επιφύλαξη του άρθρου 21, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αν είναι αναγκαία η ανάληψη εκτάκτων μέτρων για την προστασία της υγείας του ανθρώπου ή των ζώων ή του περιβάλλοντος και μέχρις ότου ληφθεί οριστική απόφαση, ο ΕΟΦ μπορεί να αναστείλει την κυκλοφορία, τη διάθεση και τη χρήση του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Ενημερώνει την Επιτροπή και τα άλλα κράτη μέλη, το αργότερο την επόμενη εργάσιμη ημέρα, ως προς τους λόγους που επέβαλαν τη δράση αυτή.

Άρθρο 24β

(Άρθρο 1 παρ. 10 της οδηγίας 93/40/ΕΟΚ)
(Άρθρο 2 της οδηγίας 93/41/ΕΟΚ)

Τα άρθρα 24 και 24α εφαρμόζονται κατ' αναλογία σε κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία έχουν εγκρίνει τα κράτη μέλη κατόπιν γνωμοδότησης της επιτροπής η οποία έχει δοθεί σύμφωνα με το άρθρο 4 της οδηγίας 87/22/ΕΟΚ, πριν από την 1η Ιανουαρίου 1995.

Οι αιτήσεις για άδειες κυκλοφορίας που έχουν παραπεμφθεί στην επιτροπή κτηνιατικών φαρμακευτικών προϊόντων πριν από την 1η Ιανουαρίου 1995, σύμφωνα με το άρθρο 2 της οδηγίας 87/22/ΕΟΚ για τις οποίες η επιτροπή δεν έχει διατυπώσει γνώμη μέχρι την 1η Ιανουαρίου 1995, εξετάζονται σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθμ. 2309/93.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ V

Παρασκευή Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών προϊόντων
Εισαγωγή από Τρίτες χώρες.

Άρθρο 25

(Άρθρο 24 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ και
άρθρο 1 παρ. 14και 15 της Οδηγίας 90/676/ΕΟΚ).

1. Για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων είναι απαραίτητη η κατοχή της σχετικής άδειας παραγωγής. Η άδεια παραγωγής απαιτείται και για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται προς εξαγωγή.

2. Η άδεια που αναφέρεται στην παράγραφο 1, απαιτείται τόσο για την ολική ή μερική παρασκευή, όσο και για τις εργασίες κατανομής, συσκευασίας και επισήμανσης (ετικέτες κλπ) των φαρμάκων.

Εν τούτοις η άδεια αυτή δεν απαιτείται για την παρασκευή, κατανομή, αλλαγή συσκευασίας ή επισήμανσης όταν οι εργασίες αυτές εκτελούνται με μοναδικό σκοπό τη διάθεση στο λιανικό εμπόριο, από φαρμακοποιούς σε φαρμακεία ή από άλλα άτομα στα οποία έχει νόμιμα επιτραπεί η εκτέλεση των εργασιών αυτών.

3. Η άδεια που αναφέρεται στην παράγραφο 1, απαιτείται επίσης, και για τις εισαγωγές από τρίτες χώρες. Προς το σκοπό αυτό, το κεφάλαιο αυτό, καθώς και οι διατάξεις του άρθρου 37 για την ανάκληση και αναστολή της άδειας κυκλοφορίας, ισχύουν για τέτοιες εισαγωγές κατά τον ίδιο τρόπο όπως και για την παρασκευή.

Τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που εισάγονται στη χώρα από τρίτες χώρες και προορίζονται για άλλο κράτος μέλος, πρέπει να συνοδεύονται από αντίγραφο της άδειας παραγωγής που αναφέρεται στην παράγραφο 1.

Άρθρο 25α

(Άρθρο 1 παρ. 16 της Οδηγίας 90/676/ΕΟΚ)

Εάν το ζητήσει ο παρασκευαστής κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, ο εξαγωγέας ή οι αρχές μιας τρίτης χώρας εισαγωγής, ο ΕΟΦ πιστοποιεί ότι ο παρασκευαστής αυτός διαθέτει την άδεια που αναφέρεται στο άρθρο 25.

Κατά την έκδοση των πιστοποιητικών αυτών, τηρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις :

α. Λαμβάνονται υπόψη οι ισχύουσες διοικητικές διατάξεις της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας.

β. Για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για εξαγωγή και τα οποία έχουν ήδη εγκριθεί στη χώρα, ο ΕΟΦ χορηγεί περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, όπως έχει εγκριθεί σύμφωνα με το άρθρο 6β, ή , ελλείψει αυτής, ένα ισοδύναμο έγγραφο.

Όταν ο παρασκευαστής δεν διαθέτει άδεια κυκλοφορίας υποβάλλει στον ΕΟΦ, για να μπορέσει να εκδόσει το πιστοποιητικό που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο, μια δήλωση με την οποία εξηγεί τους λόγους για τους οποίους δεν διαθέτει την άδεια αυτή.

Άρθρο 26

(Άρθρο 25 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

Ο αιτών πρέπει να πληροί τουλάχιστον τις ακόλουθες προϋποθέσεις προκειμένου να του χορηγηθεί η άδεια που αναφέρεται στο άρθρο 25:

α. Να καθορίζει τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα με τις φαρμακευτικές μορφές που θα παρασκευάζονται ή θα εισάγονται καθώς και τον τρόπο παρασκευής και ελέγχου τους.

β. Να διαθέτει, για την παρασκευή ή εισαγωγή τους, τους κατάλληλους επαρκείς χώρους, τεχνικό εξοπλισμό και δυνατότητες ελέγχου, που να ανταποκρίνονται στις νόμιμες προϋποθέσεις οι οποίες προβλέπονται, τόσο από την άποψη της παρασκευής και του ελέγχου, όσο και από την άποψη της αποθήκευσης των προϊόντων, σύμφωνα πάντοτε με τις διατάξεις του άρθρου 11 περίπτ. 1.

γ. Να διαθέτει τουλάχιστον ένα άτομο με την ειδίκευση που αναφέρεται στο άρθρο 30.

Ο αιτών πρέπει να συνυποβάλλει με την αίτησή του όλα τα δικαιολογητικά στοιχεία.

Άρθρο 27

(Άρθρο 26 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ).

1. Ο ΕΟΦ εκδίδει την άδεια που αναφέρεται στο άρθρο 25, μόνο αφού βεβαιωθεί, με έρευνα που θα διεξάγουν εξουσιοδοτημένα από αυτόν όργανα, ότι οι πληροφορίες που παρέχονται κατ' εφαρμογή του άρθρου 26 είναι ακριβείς.

2. Η άδεια μπορεί να συνοδεύεται με ορισμένες υποχρεώσεις, οι οποίες θα ισχύσουν είτε από της χορηγήσεως της άδειας, είτε μεταγενέστερα της εκδόσεώς της, ώστε να εξασφαλισθεί η τήρηση των όρων που προβλέπονται στο άρθρο 26.

Η άδεια ισχύει μόνο για τους χώρους, τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα και τις φαρμακευτικές μορφές που αναφέρονται στην αίτηση.

Άρθρο 28

(Άρθρο 27 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ και
(Άρθρο 1 παρ. 17 της Οδηγίας 90/676/ΕΟΚ).

Ο κάτοχος της άδειας που αναφέρεται στο άρθρο 25, οφείλει τουλάχιστον:

α. Να διαθέτει το προσωπικό το οποίο να ανταποκρίνεται στις νόμιμες προϋποθέσεις που προβλέπονται από τη σχετική νομοθεσία, όσον αφορά τόσο την παρασκευή, όσο και τον έλεγχο.

β. Να διαθέτει τα εγκεκριμένα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία.

γ. Να πληροφορεί εκ των προτέρων τον ΕΟΦ για κάθε τροποποίηση που θα ήθελε να επιφέρει σε μία από τις πληροφορίες που έδωσε κατ' εφαρμογή του άρθρου 26, καθώς και να πληροφορεί αμέσως την αντικατάσταση του ειδικευμένου προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 30.

δ. Να επιτρέπει οποτεδήποτε στα εξουσιοδοτημένα όργανα του ΕΟΦ, την πρόσβαση στις εγκαταστάσεις του.

ε. Να φροντίζει ώστε το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 30, να μπορεί να εκπληροί την αποστολή του, θέτοντας ειδικότερα στη διάθεσή του όλα τα αναγκαία μέσα.

στ. Να τηρεί τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές που αφορούν την ορθή πρακτική παρασκευής των φαρμακευτικών προϊόντων, οι οποίες προβλέπονται από την ισχύουσα νομοθεσία.

ζ. Να τηρεί αναλυτικό μητρώο όλων των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που έχει διαθέσει, σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία, συμπεριλαμβανομένων των δειγμάτων τους. Στο μητρώο αυτό πρέπει να καταχωρούνται τουλάχιστον τα ακόλουθα στοιχεία κάθε πράξης, είτε αυτή γίνεται επι πληρωμή, είτε όχι:

- ημερομηνία
- ονομασία του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος
- διατεθείσα ποσότητα
- όνομα και διεύθυνση του παραλήπτη
- αριθμός παρτίδας.

Το μητρώο αυτό τηρείται στη διάθεση του ΕΟΦ, επι τρία τουλάχιστον χρόνια προς έλεγχο.

Άρθρο 28α

(Άρθρο 1 παρ. 18 της Οδηγίας 90/676/ΕΟΚ).

Οι αρχές και οι κατευθυντήριες γραμμές ορθής πρακτικής παρασκευής κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στην περίπτωση στ' του άρθρου 28, έχουν θεσπισθεί με την Υπουργική Απόφαση 313314/94 (ΦΕΚ 52Β).

Άρθρο 29

(Άρθρο 28 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ).

1. Η διαδικασία χορηγήσεως της άδειας παραγωγής, που αναφέρεται στο άρθρο 25, δεν διαρκεί πάνω από 90 ημέρες από την ημερομηνία λήψεως της αιτήσεως από τον ΕΟΦ.

2. Σε περίπτωση που ο κάτοχος της άδειας υποβάλλει αίτηση τροποποιήσεως ενός από τα στοιχεία που αναφέρονται στο άρθρο 28, η διαδικασία σχετικά με την αίτηση αυτή, δεν διαρκεί πάνω από 30 ημέρες. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η προθεσμία αυτή μπορεί να παρατείνεται έως 90 ημέρες.

3. Ο ΕΟΦ μπορεί να ζητήσει από τον αιτούντα συμπληρωματικά στοιχεία σε σχέση με τις πληροφορίες που έδωσε κατ' εφαρμογή του άρθρου 26, καθώς και σχετικά με το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 30. Κατά το διάστημα αυτό αναστέλλονται οι προθεσμίες που προβλέπονται στις παραγράφους 1 και 2 μέχρις ότου υποβληθούν τα απαιτούμενα συμπληρωματικά στοιχεία.

Άρθρο 30

(Άρθρο 29 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ).

1. Ο δικαιούχος της άδειας παραγωγής που αναφέρεται στο άρθρο 25, πρέπει να διαθέτει μονίμως και συνεχώς ένα τουλάχιστον ειδικευμένο πρόσωπο το οποίο να ανταποκρίνεται στους όρους που προβλέπονται στο άρθρο 32, υπεύθυνο ιδίως για την εκπλήρωση των υποχρεώσεων που ορίζονται στο άρθρο 31.

2. Αν ο δικαιούχος της άδειας ανταποκρίνεται προσωπικά στους όρους που αναφέρονται στο άρθρο 32 μπορεί να αναλάβει ο ίδιος την ευθύνη που αναφέρεται στην παρ. 1 του παρόντος.

Άρθρο 31

(Άρθρο 30 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)
(Άρθρο 1 παρ. 11 της Οδηγίας 93/40ΕΟΚ).

1. Το ειδικευμένο πρόσωπο το οποίο αναφέρεται στο άρθρο 30 επιφυλασσομένων των σχέσεών του με τον δικαιούχο της άδειας που αναφέρεται στο άρθρο 25, πρέπει να φροντίζει με προσωπική του ευθύνη και στα πλαίσια των διαδικασιών που αναφέρονται στο άρθρο 34:

α. στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που έχουν παρασκευασθεί στη χώρα, ώστε η κάθε παρτίδα των προϊόντων αυτών να έχει παρασκευασθεί και ελεγχθεί σύμφωνα με τις ισχύουσες διατάξεις και με την τήρηση των προϋποθέσεων που απαιτούνται για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας.

β. Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων προερχομένων από τρίτες χώρες, ώστε η κάθε εισαγόμενη παρτίδα να υποβάλλεται σε πλήρη ποιοτική και ποσοτική ανάλυση όλων των δραστικών τουλάχιστον συστατικών και σε κάθε άλλη δοκιμασία ή έλεγχο που είναι αναγκαίος για να εξασφαλισθεί η ποιότητα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, με τήρηση των προϋποθέσεων που απαιτούνται για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας.

Οι παρτίδες των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, που έχουν ελεγχθεί κατ' αυτόν τον τρόπο σε ένα κράτος μέλος, απαλλάσσονται από τους παραπάνω ελέγχους όταν κυκλοφορούν στην χώρα εφόσον συνοδεύονται από εκθέσεις ελέγχου με υπογραφή του ειδικευμένου προσώπου.

«Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που εισάγονται από τρίτη χώρα, εφόσον μεταξύ της χώρας μας και της χώρας εξαγωγής έχουν συναφθεί κατάλληλες συμφωνίες που διασφαλίζουν ότι ο παρασκευαστής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος εφαρμόζει πρότυπα ορθής παρασκευαστικής πρακτικής τουλάχιστον ισοδύναμα με τα πρότυπα της χώρας μας και ότι οι έλεγχοι που αναφέρονται στο στοιχείο β) έχουν διενεργηθεί στη χώρα εξαγωγής, το ειδικευμένο πρόσωπο μπορεί να απαλλαγεί από την ευθύνη για τη διεξαγωγή των ελέγχων αυτών».

2. Σε κάθε περίπτωση και ειδικότερα όταν τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα προσφέρονται προς πώληση, το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να βεβαιώνει σε μητρώο ή σε ισοδύναμο έγγραφο που προβλέπεται για τον σκοπό αυτό, ότι κάθε παρτίδα παραγωγής ανταποκρίνεται στις διατάξεις του άρθρου αυτού. Το μητρώο αυτό ή το αντίστοιχο έγγραφο πρέπει να ενημερώνονται τακτικά, ανάλογα με τις πράξεις που εκτελούνται και να είναι στη διάθεση των εξουσιοδοτημένων οργάνων του ΕΟΦ για περίοδο τουλάχιστον πέντε ετών.

Άρθρο 32

(Άρθρο 31 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

Το ειδικευμένο πρόσωπο που προβλέπεται στο άρθρο 30 πρέπει να πληροί τουλάχιστον τις ακόλουθες προϋποθέσεις αναφορικά με τα προσόντα του:

α. Να διαθέτει πτυχίο, πιστοποιητικό ή άλλο τίτλο σπουδών που χορηγείται μετά από κύκλο πανεπιστημιακών σπουδών, ή άλλο ισοδύναμο κύκλο σπουδών, επίσημα αναγνωρισμένο, από την χώρα με ελάχιστη διάρκεια τέσσερα έτη θεωρητικής και πρακτικής διδασκαλίας σε έναν από τους ακόλουθους επιστημονικούς κλάδους : Φαρμακευτική, Ιατρική, Κτηνιατρική, Χημεία, Φαρμακευτική Χημεία και Τεχνολογία, Βιολογία.

Εν τούτοις:

- Η ελάχιστη διάρκεια του κύκλου πανεπιστημιακών σπουδών μπορεί να είναι τρισήμισυ έτη, όταν ακολουθείται από περίοδο θεωρητικής και πρακτικής εκπαίδευσης διάρκειας ενός τουλάχιστον έτους και περιλαμβάνει περίοδο πρακτικής άσκησης τουλάχιστον έξι μηνών σε φαρμακείο ανοικτό για το κοινό, ο δε κύκλος αυτός περατώνεται με εξετάσεις πανεπιστημιακού επιπέδου.

- Σε περίπτωση που συνυπάρχουν δύο κύκλοι πανεπιστημιακών σπουδών ή ισοτίμων κύκλων σπουδών επίσημα αναγνωρισμένων από τη χώρα, από τους οποίους ο ένας διαρκεί 4 έτη και ο άλλος 3 έτη, θεωρείται ότι το πτυχίο, το πιστοποιητικό ή άλλος τίτλος σπουδών του 3ετούς κύκλου πανεπιστημιακών σπουδών ή αναγνωρισμένος ισότιμος κύκλος σπουδών ικανοποιεί τον όρο ως πρός την διάρκεια που προβλέπεται στην παρ. 1 περίπτ. α΄, εφόσον το πτυχίο, τα πιστοποιητικά ή άλλοι τίτλοι σπουδών των δύο κύκλων είναι επίσημα αναγνωρισμένα ως ισότιμα.

Ο κύκλος σπουδών πρέπει να περιλαμβάνει θεωρητική και πρακτική εκπαίδευση που αναφέρεται στα ακόλουθα τουλάχιστον βασικά θέματα:

(1) Πειραματική Φυσική.
(2) Γενική και Ανόργανη Χημεία.
(3) Οργανική Χημεία.
(4) Αναλυτική Χημεία.
(5) Φαρμακευτική Χημεία, η οποία περιλαμβάνει τον έλεγχο ανάλυσης φαρμάκων.
(6) Γενική και Εφαρμοσμένη (Ιατρική - Βιοχημεία).
(7) Φυσιολογία.
(8) Μικροβιολογία.
(9) Φαρμακολογία.
(10) Φαρμακευτική Τεχνολογία.
(11) Τοξικολογία.
(12) Φαρμακογνωσία (μελέτη της σύνθεσης των ενεργειών των δραστικών συστατικών φυσικών ουσιών, φυτικής ή ζωικής προέλευσης).

Η εκπαίδευση στα θέματα αυτά πρέπει να κατανέμεται κατά τέτοιο τρόπο που να επιτρέπει στον ενδιαφερόμενο να αναλάβει τις υποχρεώσεις που καθορίζονται στο άρθρο 31.

Εάν ορισμένα πτυχία, πιστοποιητικά ή άλλοι τίτλοι που αναφέρονται στην περίπτ. α΄, δεν πληρούν τα κριτήρια που καθορίζονται παραπάνω, το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 30, πρέπει να αποδείξει, σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία, ότι κατέχει για τα ανωτέρω θέματα τις αναγκαίες γνώσεις για την παρασκευή και τον έλεγχο κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.

β. Πρακτική άσκηση επι 2 τουλάχιστον έτη, σε μία ή περισσότερες επιχειρήσεις που έχουν άδεια παρασκευής, σε δραστηριότητες ποιοτικής ανάλυσης των φαρμακευτικών προϊόντων, ποσοτικής ανάλυσης των δραστικών συστατικών, καθώς και σε δοκιμασίες και επαληθεύσεις που είναι απαραίτητες για την εξασφάλιση της ποιότητας των φαρμακευτικών προϊόντων.

Η διάρκεια της πρακτικής άσκησης μπορεί να μειώνεται κατά ένα έτος, εφόσον ο πανεπιστημιακός κύκλος σπουδών διαρκεί πέντε (5) τουλάχιστον έτη και κατά ενάμισυ έτος, εφόσον ο εκπαιδευτικός αυτός κύκλος διαρκεί έξι (6) τουλάχιστον έτη.

Άρθρο 33

(Άρθρο 32 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

1. Πρόσωπο που κατά την 9η Νοεμβρίου 1984 ασκούσε τις δραστηριότητες του ειδικευμένου προσώπου του άρθρου 30 χωρίς να ανταποκρίνεται στις διατάξεις του άρθρου 32, θεωρείται ότι έχει τα προσόντα να εξακολουθήσει να ασκεί τις δραστηριότητες αυτές.

2. Ο κάτοχος πτυχίου, πιστοποιητικού η άλλου τίτλου περάτωσης κύκλου πανεπιστημιακών σπουδών ή επίσημα αναγνωρισμένου από τη χώρα ως ισότιμου κύκλου σπουδώνσε επιστημονικό τομέα, ο οποίος του παρέχει την δυνατότητα να ασκεί, σύμφωνα με τις κείμενες διατάξεις, τα καθήκοντα του ειδικευμένου προσώπου, μπορεί, εφόσον άρχισε την εκπαίδευσή του πριν από την ημερομηνία της παρ. 1 του παρόντος, να θεωρηθεί ότι έχει τα κατάλληλα προσόντα να αναλάβει τα καθήκοντα του ειδικευμένου προσώπου, του άρθρου 30, με την προϋπόθεση ότι προηγουμένως θα έχει ασκήσει, πριν από το τέλος του δεκάτου έτους, μετά την ως άνω προθεσμία και επί 2 τουλάχιστον έτη, σε μία ή περισσότερες επιχειρήσεις, οι οποίες έχουν την άδεια που προβλέπεται στο άρθρο 25, δραστηριότητες επίβλεψης παραγωγής ή και δραστηριότητες ποιοτικής και ποσοτικής ανάλυσης δραστικών συστατικών, καθώς επίσης και δοκιμασίες και επαληθεύσεις, οι οποίες είναι απαραίτητες για την εξασφάλιση της ποιότητας των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, κάτω από την άμεση επίβλεψη ενός προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 30.

Αν ο ενδιαφερόμενος έχει αποκτήσει την ανωτέρω πρακτική εμπειρία περισσότερο από 10 έτη πριν από την 9η Νοεμβρίου 1984 απαιτείται συμπληρωματική πρακτική ε-

μπειρία ενός έτους, η οποία να ανταποκρίνεται στους όρους που αναφέρονται στο προηγούμενο εδάφιο και η οποία θα έχει πραγματοποιηθεί αμέσως πριν από την άσκηση των δραστηριοτήτων αυτών.

3. Ένα πρόσωπο που κατά την 9η Νοεμβρίου 1984 ασκούσε σε άμεση συνεργασία με ένα ειδικευμένο πρόσωπο του άρθρου 30, δραστηριότητες επίβλεψης παραγωγής, ή και δραστηριότητες ποιοτικής ανάλυσης των δραστικών συστατικών, καθώς και δοκιμασίες και επαληθεύσεις οι οποίες είναι αναγκαιες για την εξασφάλιση της ποιότητας των φαρμακευτικών προϊόντων, μπορεί για περίοδο πέντε ετών από την 9η Νοεμβρίου 1984 να θεωρηθεί ότι έχει τα απαραίτητα προσόντα που αναφέρονται στο άρθρο 30.

Προϋπόθεση είναι ότι οι αρμόδιες υπηρεσίες του ΕΟΦ έχουν βεβαιωθεί ότι το πρόσωπο αυτό έχει αποδείξει ότι κατέχει ικανοποιητικές θεωρητικές και πρακτικές γνώσεις και ότι έχει ασκήσει τις παραπάνω δραστηριότητες για πέντε τουλάχιστον έτη.

Άρθρο 34

(Άρθρο 33 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

1. Ο ΕΟΦ εξασφαλίζει την τήρηση των υποχρεώσεων που απορρέουν από το άρθρο 30. Σε περίπτωση παραβάσεων των διατάξεων αυτών έχουν εφαρμογή οι διατάξεις που αναφέρονται στο άρθρο 33 παρ. 5 του Ν. 1316/83 όπως τροποποιήθηκε και ισχύει.

2. Για την εκπλήρωση των υποχρεώσεων του ειδικευμένου προσώπου ο ΕΟΦ λαμβάνει τα κατάλληλα διοικητικά μέτρα και εκδίδει εγκυκλίους επαγγελματικής δεοντολογίας. Εφόσον εναντίον των ειδικευμένων προσώπων εκκρεμούν διοικητικές ή πειθαρχικές κυρώσεις, ο ΕΟΦ μπορεί να απαγορεύει προσωρινά στο ειδικευμένο πρόσωπο να ασκεί τις δραστηριότητες που προβλέπονται σε αυτή την Υπουργική Απόφαση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VI

Επίβλεψη και κυρώσεις

Άρθρο 35

(Άρθρο 34 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ και άρθρο 1 παρ. 19 της Οδηγίας 90/676/ΕΟΚ)

Για να διαπιστωθεί ότι τηρείται η νομοθεσία περί κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, διενεργούνται επιθεωρήσεις από τον ΕΟΦ αυτεπαγγέλτως ή κατόπιν εντολών του Υπουργού Γεωργίας, σε κάθε χώρο που μπορεί να παρασκευάζονται, συσκευάζονται, αποθηκεύονται ή διακινούνται αυτά, κυρίως ο ΕΟΦ :

α. Προβαίνει σε επιθεωρήσεις των εγκαταστάσεων παρασκευής και εμπορίας, καθώς και των εργαστηρίων που είναι εξουσιοδοτημένα από τον δικαιούχο της άδειας παραγωγής, που αναφέρεται στο άρθρο 25 παρ. 1, να πραγματοποιεί ελέχους βάσει του άρθρου 11 περίπτ. 2

β. παίρνει δείγματα.

γ. Λαμβάνει γνώση όλων των εγγράφων που σχετίζονται με το αντικείμενο των επιθεωρήσεων, με την επιφύλαξη των διατάξεων που ισχύουν κατά την κοινοποίηση της απόφασης αυτής και που περιορίζουν την δυνατότητα όσον αφορά την περιγραφή του τρόπου παρασκευής.

Μετά από κάθε επιθεώρηση, οι επιθεωρητές του ΕΟΦ υποβάλλουν έκθεση όσον αφορά την τήρηση, εκ μέρους του παρασκευαστή, των αρχών και των κατευθυντηρίων γραμμών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής και ελέγχου, οπως αυτές καθορίζονται στο ισχύον δίκαιο. Το περιεχόμενο των εκθέσεων αυτών κοινοποιείται στον επιθεωρηθέντα παρασκευαστή.

Άρθρο 36

(Άρθρο 35 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

Ο υπεύθυνος για την κυκλοφορία στην αγορά και ενδεχόμενα, ο δικαιούχος της άδειας, ο οποίος αναφέρεται στο άρθρο 25 παρ. 1, πρέπει να αποδεικνύουν την εκτέλεση των διενεργηθέντων ελέγχων στο τελικό προϊόν, ή στα συστατικά ή στα ενδιάμεσα προϊόντα της παρασκευής, σύμφωνα με τις μεθόδους που ισχύουν για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος.

Άρθρο 37

(Άρθρο 36 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

Με απόφαση του ΕΟΦ που δημοσιεύεται στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως, αναστέλλεται ή ανακαλείται η άδεια κυκλοφορίας κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, όταν προκύπτει ότι:

1. Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν είναι βλαβερό στις συνθήκες χρήσης , που αναφέρονται κατά την υποβολή της αίτησης χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας, ή, και μετά τη χορήγηση της άδειας, ή δεν έχει θεραπευτική δράση, ή δεν έχει την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση που έχει δηλωθεί.

2. Ο χρόνος αναμονής που προτείνεται είναι ανεπαρκής για να διασφαλισθεί, ότι τα τρόφιμα ζωικής προελεύσεως που προέρχονται από το ζώο το οποίο έχει υποβληθεί σε φαρμακευτική αγωγή δεν περιέχουν κατάλοιπα που μπορούν να προκαλέσουν κινδύνους στην υγεία των καταναλωτών.

3. Η χρήση για την οποία προσφέρεται το προϊόν, είναι απαγορευμένη από άλλες ισχύουσες διατάξεις.

Ο ΕΟΦ μπορεί να μη χορηγεί άδεια κυκλοφορίας για κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, εάν το μέτρο αυτό είναι αναγκαίο για να εξασφαλισθεί η προστασία της δημόσιας υγείας, των καταναλωτών ή των ζώων.

4. Τα πληροφοριακά στοιχεία που περιέχονται στον φάκελο σύμφωνα με τις διατάξεις των άρθρων 6 και 15 είναι εσφαλμένα.

5. Δεν διενεργήθηκαν οι έλεγχοι που προβλέπονται στο άρθρο 36.

6. Δεν τηρήθηκε η υποχρέωση που αναφέρεται στο άρθρο 13 παρ. 2.

Δεν υπαρχει θεραπευτική δράση, ή η θεραπευτική δράση είναι ελλειπής, εφόσον αποδειχθεί ότι το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν επιφέρει το επιδιωκόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα για τα είδη ζώων για τα οποία προορίζεται.

Η άδεια κυκλοφορίας μπορεί επίσης να ανασταλεί ή να ανακληθεί όταν διαπιστωθεί ότι:

- τα πληροφοριακά στοιχεία που περιέχονται στο φάκελο με βάση τις διατάξεις των άρθρων 6, 6α και 6β, δεν τροποποιήθηκαν σύμφωνα με το άρθρο 15 παράγραφοι 1 και 4.

- δεν διαβιβάστηκαν στις αρμόδιες αρχές όλα τα νέα στοιχεία που προβλέπονται στο άρθρο 15 παρ. 2

Άρθρο 38

(Άρθρο 37 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

1. Με την επιφύλαξη των διατάξεων που προβλέπονται

στο άρθρο 37, ο ΕΟΦ με απόφασή του, απαγορεύει τη χορήγηση στα ζώα και αποσύρει από την αγορά, ένα κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν εφόσον:

α. Προκύπτει ότι το φαρμακευτικό προϊόν, είναι βλαβερό υπό συνθήκες χρήσης που αναφέρονται κατά την υποβολή της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας ή μεταγενέστερα σύμφωνα με επιστημονικά δεδομένα του άρθρου 15 παρ. 1

β. Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν έχει θεραπευτική δράση στα ζώα που αποτελούν αντικείμενο θεραπείας.

γ. Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν έχει την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση που έχει δηλωθεί.

δ. Ο χρόνος αναμονής που υποδεικνύεται είναι ανεπαρκής, ώστε να εξασφαλίζεται οτι τα τρόφιμα τα οποία προέρχονται από το ζώο που έχει υποβληθεί σε θεραπεία δεν περιέχουν κατάλοιπα που είναι δυνατό να ενέχουν κινδύνους για την υγεία των καταναλωτών.

ε. Δεν διενεργήθηκαν οι έλεγχοι που αναφέρονται στο άρθρο 36 ή δεν τηρήθηκαν άλλοι όροι ή υποχρεώσεις σχετικά με τη χορήγηση της άδειας που προβλέπεται στο άρθρο 25 παρ. 1.

2. Στην απόφαση του ΕΟΦ, που πρέπει να είναι σαφώς και επαρκώς αιτιολογημένη η απαγόρευση διάθεσης, η κατάσχεση, η καταστροφή και γενικά η απόσυρση από την αγορά, μπορεί να περιορίζεται μόνο για τις παρτίδες που αποτελούν αντικείμενο του ελέγχου.

3. Σε περιπτώσεις που το κτηνιατρικό φάρμακο ή παρτίδες παραγωγής κτηνιατρικού φαρμάκου, αποσύρονται από την κυκλοφορία και εφόσον τα προϊόντα αυτά βρίσκονται υπό την κατοχή τρίτων προσώπων, ο υπεύθυνος για την κυκλοφορία αυτών των προϊόντων φέρει το οικονομικό βάρος της αξίας τους.

4. Όσοι χρησιμοποιούν κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα υποχρεούνται να τηρούν τις οδηγίες που αναγράφονται στις ετικέτες και στα φυλλάδια εσωτερικών οδηγιών και κυρίως σε ό,τι αφορά το χρόνο αναμονής για αποφυγή ύπαρξης καταλοίπων φαρμάκων στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, που είναι δυνατόν να βλάψουν την υγεία των καταναλωτών.

Άρθρο 39

(Άρθρο 38 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

1. Με απόφαση του ΕΟΦ, η άδεια παραγωγής ή εισαγωγής που προβλέπεται στο άρθρο 25, αναστέλλεται ή ανακαλείται για μια κατηγορία κτηνιατρικών προϊόντων, ή για το σύνολό τους, όταν παύουν να πληρούνται ένας ή περισσότεροι από τους όρους που προβλέπονται για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας.

2. Με απόφαση του ΕΟΦ, εκτός από τα μέτρα που προβλέπονται στο άρθρο 38, είναι δυνατή η αναστολή άδειας παραγωγής ή εισαγωγής κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, που προέρχονται από τρίτες χώρες, καθώς επίσης και η αναστολή ή ανάκληση της άδειας παραγωγής που αναφέρεται στο άρθρο 25, για μια κατηγορία κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων ή για το σύνολό τους, σε περίπτωση που δεν τηρούνται οι διατάξεις οι σχετικές με την παρασκευή ή την εισαγωγή φαρμακευτικών προϊόντων που προέρχονται από τρίτες χώρες.

Άρθρο 39α

(Άρθρο 1 παρ. 20 της Οδηγίας 90/676/ΕΟΚ)

Οι κτηνίατροι και οι ενδιαφερόμενοι επαγγελματίες υποχρεούνται να αναφέρουν στον ΕΟΦ κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούν.

Άρθρο 40

(Άρθρο 1 παρ. 21 της Οδηγίας 90/676/ΕΟΚ)

Ο ΕΟΦ ενημερώνει τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών για να εξασφαλισθεί η τήρηση των προϋποθέσεων που απαιτούνται για τη χορήγηση της αναφερόμενης στο άρθρο 25 παρ. 1 άδειας παραγωγής ή άδειας κυκλοφορίας προκειμένου να ελέγχεται η τήρηση των διατάξεων του κεφαλαίου VIII περί διανομής κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Ο ΕΟΦ κοινοποιεί αμέσως στις αρμόδιες αρχές άλλου κράτους μέλους ύστερα από αίτησή τους τις εκθέσεις που προβλέπονται στην παρ. 2 του άρθρου 35 και παρέχονται επίσης οι συμπληρωματικές πληροφορίες σε περίπτωση που ζητηθούν από κράτος μέλος στο οποίο διαβιβάστηκε η έκθεση της παρ. 2 του άρθρου 35. Αν κριθεί αναγκαίο, σε περίπτωση σοβαρής διάστασης απόψεων μεταξύ άλλων κρατών μελών και του ΕΟΦ, ο ΕΟΦ ενημερώνει την Επιτροπή.

Άρθρο 41

(Άρθρο 40 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

Κάθε απόφαση που λαμβάνεται βάσει των άρθρων 12, 37, 38 και 39, κάθε απορριπτική απόφαση που λαμβάνεται βάσει του άρθρου 11 περίπτ. 2 και του άρθρου 20 παρ. 3, καθώς και κάθε απόφαση άρνησης χορήγησης άδειας παραγωγής ή εισαγωγής κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, προελεύσεως τρίτων χωρών, αναστολής ή ανακλήσεως άδειας παραγωγής, πρέπει να είναι πλήρως αιτιολογημένη. Κοινοποιούνται δε στον ενδιαφερόμενο, με υπόδειξη των μέσων προσφυγής που προβλέπονται από την ισχύουσα νομοθεσία και της προθεσμίας μέσα στην οποία μπορεί να ασκηθεί η προσφυγή.

Κάθε απόφαση χορήγησης ή ανάκλησης ή αναστολής άδειας κυκλοφορίας ή ακύρωσης αυτής της απόφασης, δημοσιεύεται στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως σύμφωνα με τις κείμενες διατάξεις.

Άρθρο 42

(Άρθρο 41 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

Οι αποφάσεις που αναφέρονται στην:

- απόρριψη, ανάκληση ή αναστολή χορήγησης άδειας κυκλοφορίας,
- απαγόρευση διάθεσης ή απόσυρσης από την αγορά, ενός κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος,
- απόρριψη, ανάκληση ή αναστολή άδειας παραγωγής ή εισαγωγής κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, προελεύσεως τρίτων χωρών,
- αναστολή παραγωγής ή εισαγωγής κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων τρίτων χωρών,

εκδίδονται μόνο για τους λόγους που αναφέρονται στην παρούσα απόφαση.

Άρθρο 43

(Άρθρο 1 παρ. 22 της Οδηγίας 90/676/ΕΟΚ)

1. Ο ΕΟΦ πληροφορεί την Επιτροπή αμέσως για κάθε απόφαση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, καθώς και κάθε αιτιολογημένη απόφαση για απόρριψη, ανάκληση, ή ακύρωση άδειας κυκλοφορίας, απόρριψης απαγόρευ-

σης διάθεσης ή απόσυρσης ενός προϊόντος από την αγορά.

2. Ο υπεύθυνος για την κυκλοφορία ενός κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά υποχρεούται να κοινοποιεί αμέσως στον ΕΟΦ, κάθε ενέργειά του, που αποσκοπεί στην αναστολή της κυκλοφορίας ή την απόσυρση του προϊόντος από την αγορά, αναφέροντας τους σχετικούς λόγους, εφόσον η ενέργεια αυτή αφορά την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή την προστασία της δημόσιας υγείας. Ο ΕΟΦ ενημερώνει την Επιτροπή.

3. Ο ΕΟΦ σε ό,τι αφορά τις ενέργειες που αναλαμβάνονται σύμφωνα με τις παραγράφους 1 και 2 του παρόντος και ενδέχεται να επηρεάσουν την προστασία της υγείας σε τρίτες χώρες, ενημερώνει αμέσως τους αρμόδιους διεθνείς οργανισμούς και την Επιτροπή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VIα

(Άρθρο 1 παρ. 12 της Οδηγίας 93/40/ΕΟΚ)
Φαρμακοεπαγρύπνηση

Άρθρο 43α

Προκειμένου να εξασφαλισθεί η λήψη των κατάλληλων κανονιστικών αποφάσεων σχετικά με τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν εγκριθεί στην Κοινότητα, έχοντας υπόψη τις πληροφορίες που λαμβάνονται για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των προϊόντων αυτών υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, ο ΕΟΦ καθιερώνει σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης.

Σκοπός του συστήματος αυτού είναι η συλλογή πληροφοριών που είναι χρήσιμες για την παρακολούθηση των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων και ιδίως σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους στα ζώα και η επιστημονική αξιολόγηση των πληροφοριών αυτών.

Οι πληροφορίες αυτές πρέπει να αντιπαραβάλλονται με τα στοιχεία τα σχετικά με την κατανάλωση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Το εν λόγω σύστημα αντιπαραβάλλει επίσης πληροφορίες για οποιαδήποτε συχνά παρατηρούμενη εσφαλμένη χρήση ή σοβαρή κατάχρηση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Άρθρο 43β

Για τους σκοπούς της παρούσας Υπουργικής Απόφασης ισχύουν οι ακόλουθοι ορισμοί:

- ως ανεπιθύμητη ενέργεια νοείται η βλαβερή μη ηθελημένη επενέργεια που εμφανίζεται σε δόσεις που χρησιμοποιούνται κανονικά στο ζώο για λόγους προφύλαξης, διάγνωσης ή θεραπείας ασθένειας ή για την τροποποίηση φυσιολογικής λειτουργίας.
- ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια νοείται η ανεπιθύμητη ενέργεια που επιφέρει τον θάνατο, θέτει σε κίνδυνο τη ζωή, οδηγεί σε αναπηρία ή ανικανότητα ή προκαλεί μόνιμα ή παρατεταμένα συμπτώματα στο ζώο στο οποίο έχει δοθεί το φάρμακο.
- ως απροσδόκητη ανεπιθύμητη ενέργεια νοείται η ανεπιθύμητη ενέργεια του προϊόντος που δεν αναφέρεται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.
- ως σοβαρή και απροσδόκητη ανεπιθύμητη ενέργεια νοείται η ανεπιθύμητη ενέργεια που είναι σοβαρή και απροσδόκητη ταυτόχρονα.

Άρθρο 43γ

Ο υπεύθυνος για τη διάθεση στην αγορά του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να έχει μονίμως και συνεχώς στη διάθεσή του ένα κατάλληλα ειδικευμένο άτομο, το οποίο θα είναι υπεύθυνο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση.

Αυτό το ειδικευμένο άτομο είναι υπεύθυνο για:

α. τη δημιουργία και διαχείριση συστήματος που διασφαλίζει ότι κάθε πληροφορία σχετική με τις ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες που γνωστοποιούνται στο προσωπικό της εταιρίας, συμπεριλαμβανομένων των αντιπροσώπων της, συλλέγεται και αντιπαραβάλλεται σε ένα μόνο σημείο.

β. την προετοιμασία προς υποβολή στον ΕΟΦ των εκθέσεων που αναφέρονται στο αρθρο 43δ, με τη μορφή που απαιτείται από τον ΕΟΦ, σύμφωνα με τις σχετικές κοινοτικές ή εθνικές κατευθυντήριες γραμμές.

γ. τη διασφάλιση ότι κάθε αίτηση, προερχόμενη από τον ΕΟΦ, σχετικά με την παροχή πρόσθετων πληροφοριών αναγκαίων για την αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων και των κινδύνων ενος κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, λαμβάνει πλήρη και ταχεία απάντηση, συμπεριλαμβανομένης της παροχής πληροφοριών ως προς τον όγκο των πωλήσεων ή συνταγών του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Άρθρο 43δ

1. Ο υπεύθυνος για τη διάθεση στην αγορά του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος υποχρεούται να καταγράφει κάθε σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που φέρεται σε γνώση του και να τη γνωστοποιεί πάραυτα στον ΕΟΦ, το αργότερο εντός 15 ημερών από την παραλαβή της.

2. Επί πλέον ο υπεύθυνος για τη διάθεση στην αγορά του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος υποχρεούται να διατηρεί λεπτομερή αρχεία για κάθε άλλη ύποπτη ανεπιθύμητη ενέργεια που του γνωστοποιείται.

Εκτός αν έχουν επιβληθεί άλλες απαιτήσεις ως προϋπόθεση για τη χορήγηση άδειας, τα αρχεία αυτά υποβάλλονται στον ΕΟΦ αμέσως μόλις ζητηθούν ή τουλάχιστον κάθε έξι μήνες κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων ετών από την έγκριση και μια φορά το χρόνο κατά τα τρία επόμενα έτη.

Στη συνέχεια, τα αρχεία αυτά υποβάλλονται ανά πενταετία μαζί με την αίτηση ανανέωσης της άδειας ή αμέσως μόλις ζητηθούν. Τα αρχεία αυτά συνοδεύονται από επιστημονική αξιολόγηση.

Άρθρο 43ε

Ο ΕΟΦ λαμβάνει όλα τα κατάλληλα μέτρα προκειμένου να ενθαρρυνθεί η γνωστοποίηση των ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Άρθρο 43στ

Ο ΕΟΦ διασφαλίζει ότι οι γνωστοποιήσεις υπόπτων σοβαρών ανεπιθυμήτων ενεργειών φέρονται αμέσως σε γνώση του Οργανισμού και του υπεύθυνου για τη διάθεση στην αγορά κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, και οπωσδήποτε εντός 15 ημερών το αργότερο από την ημερομηνία γνωστοποίησης.

Άρθρο 43ζ

Προκειμένου να διευκολυνθεί η ανταλλαγή πληροφοριών σχετικά με τη φαρμακοεπαγρύπνηση στην Κοινότητα, η Επιτροπή, σε συννενόηση με τον Οργανισμό, τα κράτη μέλη και τα ενδιαφερόμενα μέρη, συντάσσει λεπτομε-

ρείς οδηγίες για τη συλλογή, επαλήθευση και υποβολή εκθέσεων για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αυτές οι λεπτομερείς οδηγίες λαμβάνουν υπόψη τις εργασίες διεθνούς εναρμόνισης της ορολογίας και της ταξινόμισης στον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης εφόσον μπορούν να χρησιμοποιηθούν στον τομέα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Άρθρο 43η

Όταν ο ΕΟΦ μετά την αξιολόγηση εκθέσεων για ανεπιθύμητη ενέργεια, κρίνει ότι η άδεια κυκλοφορίας πρέπει να τροποποιηθεί ή να ανασταλεί ή να ανακληθεί, ενημερώνει αμέσως τον Οργανισμό και τον υπεύθυνο για τη διάθεση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά.

Σε επείγουσες περιπτώσεις, ο ΕΟΦ μπορεί να αναστείλει την κυκλοφορία του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, με την προϋπόθεση ότι ο Οργανισμός θα ενημερωθεί το αργότερο την επόμενη εργάσιμη ημέρα.

Άρθρο 43θ

Οποιαδήποτε τροποποίηση κρίνεται αναγκαία για την ενημέρωση των διατάξεων του παρόντος κεφαλαίου προκειμένου να ληφθούν υπόψη οι επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις, πραγματοποιείται σύμφωνα με τη διαδικασία της Μόνιμης Κτηνιατρικής Επιτροπής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VII

Επισήμανση και εσώκλειστο φύλλο οδηγιών στη συσκευασία των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Άρθρο 44

(Άρθρο 43 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ και
(Άρθρο 1 παρ. 23 της Οδηγίας 90/676/ΕΟΚ)

Οι περιέκτες και η εξωτερική συσκευασία των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να φέρουν με ευανάγνωστους χαρακτήρες τις ακόλουθες ενδείξεις, οι οποίες πρέπει να είναι σύμφωνες με τα πληροφοριακά στοιχεία και τα δικαιολογητικά που υποβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 6 και που έχουν εγκριθεί από τον ΕΟΦ:

1. Ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος, η οποία μπορεί να είναι η εμπορική ονομασία, ή μια κοινόχρηστη ονομασία συνοδευομένη από το σήμα την επωνυμία του παρασκευαστή, ή μια επιστημονική ονομασία ή τύπος, συνοδευομένη με σήμα ή την επωνυμία του παρασκευαστή.

Όταν η ειδική ονομασία ενός φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει ένα μόνο δραστικό συστατικό είναι εμπορική ονομασία, η ονομασία αυτή πρέπει να συνοδεύεται από την ευανάγνωστα αναγραφομένη διεθνή κοινόχρηστη ονομασία, που συνιστά η Παγκόσμια Οργανωση Υγείας, εφόσον υπάρχει, άλλως από τη συνήθη κοινόχρηστη ονομασία.

2. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά ανά μονάδα δόσης ή σύμφωνα με τη μορφή χορήγησης ενός συγκεκριμένου όγκου ή βάρους, με τη χρήση των διεθνών κοινοχρήστων ονομασιών που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, εφόσον υπάρχουν, άλλως με τη συνήθη κοινόχρηστη ονομασία.

3. Αριθμό παρτίδας παρασκευής.

4. Αριθμό άδειας κυκλοφορίας

5. Όνομα ή εταιρική επωνυμία και διεύθυνση κατοικίας ή έδρας του υπεύθυνου κυκλοφορίας και κατά περίπτωση, του παρασκευαστή.

6. Είδη ζώων για τα οποία προορίζεται το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, τον τρόπο και την οδό χορηγήσεως.

7. Χρόνο αναμονής, έστω και αν είναι μηδενικός για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται σε παραγωγικά ζώα.

8. Ημερομηνία λήξεως ολογράφως.

9. Ιδιαίτερα μέτρα ασφαλείας για την φύλαξη, αν χρειάζεται.

10. Ειδικές προφυλάξεις για την καταστροφή τυχόν αχρησιμοποιήτου προϊόντος ή απορριμάτων του.

11. Ενδείξεις που επιβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 13 παρ. 1 κατά περίπτωση.

12. Ένδειξη «μόνο για κτηνιατρική χρήση».

Η φαρμακοτεχνική μορφή και το περιεχόμενο σε βάρος, σε όγκο ή μονάδες δόσεως, μπορούν να αναγράφονται μόνο στην εξωτερική συσκευασία.

Οι διατάξεις του παραρτήματος Α΄ Τμήμα Ι σημείο Α, ισχύουν για τις ενδείξεις που αναγράφονται στην περίπτωση 2 του παρόντος άρθρου, εφόσον αναφέρονται στην ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Άρθρο 45

(Άρθρο 44 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

Όταν πρόκειται για φύσιγγες, οι ενδείξεις του άρθρου 44, πρέπει να αναγράφονται στην εξωτερική συσκευασία. Αντίθετα, μόνο οι ακόλουθες ενδείξεις είναι απαραίτητες πάνω στους περιέκτες:

α. ονομασία του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος

β. ποσότητα των δραστικών συστατικών,

γ. οδός χορηγήσεως,

δ. αριθμός παρτίδας παραγωγής,

ε. ημερομηνία λήξεως,

στ. ένδειξη «μόνο για κτηνιατρική χρήση».

Άρθρο 46

(Άρθρο 45 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

Όσον αφορά τους μικρούς περιέκτες, εκτός από τις φύσιγγες οι οποίοι περιέχουν μόνο μια δόση χρήσεως και πάνω στους οποίους δεν είναι δυνατόν να αναγραφούν όλα τα στοιχεία του άρθρου 45, οι διατάξεις του άρθρου 44 εφαρμόζονται μόνο για την εξωτερική συσκευασία.

Άρθρο 47

(Άρθρο 46 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

Αν δεν υπάρχει εξωτερική συσκευασία, όλα τα στοιχεία των προηγούμενων άρθρων πρέπει να αναγράφονται στον περιέκτη.

Άρθρο 48

(Άρθρο 47 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

Τα στοιχεία που προβλέπονται από το άρθρο 44 παρ. 1 περίπτ. 6 7, 8, 9, 10 και 11 και από το άρθρο 45 περίπτ. γ και στ., πρέπει να αναγράφονται στην εξωτερική συσκευασία του περιέκτη του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στην Ελληνική γλώσσα.

Άρθρο 49

(Άρθρο 48 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ και
Άρθρο 1 παρ. 24, 25, 26 Οδηγίας 90/676/ΕΟΚ)

Στη συσκευασία του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊ-

όντος, πρέπει υποχρεωτικά να εσωκλείεται φύλλο οδηγιών χρήσεως, εκτός εάν όλες οι πληροφορίες που απαιτούνται σύμφωνα με το παρόν άρθρο αναγράφονται στον περιέκτη και την εξωτερική συσκευασία. Το φύλλο οδηγιών χρήσεως αφορά μόνο το συγκεκριμένο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν και συντάσσεται στην Ελληνική γλώσσα.

Το φύλλο οδηγιών χρήσεως πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον τις ακόλουθες πληροφορίες, οι οποίες είναι σύμφωνες με τα στοιχεία και τα δικαιολογητικά που προβλέπονται από το άρθρο 6 της παρούσας και έχουν εγκριθεί από τον ΕΟΦ:

α. όνομα ή εταιρική επωνυμία και διεύθυνση κατοικίας ή έδρα του υπεύθυνου για την κυκλοφορία και κατά περίπτωση, του παρασκευαστή,

β. ονομασία και ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος με διεθνείς κοινόχρηστες ονομασίες που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, εάν υπάρχουν,

γ. κύριες θεραπευτικές ενδείξεις, αντενδείξεις και ανεπιθύμητες ενέργειες εφόσον οι ενδείξεις αυτές είναι αναγκαίες για τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος,

δ. ένδειξη των διαφόρων ειδών ζώων, για τα οποία προορίζεται το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, δοσολογία για το κάθε είδος, τρόπος και οδός χορήγησης και οδηγίες για σωστή χορήγηση, όταν χρειάζονται,

ε. χρόνο αναμονής, έστω και αν είναι μηδενικός, για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται στα ζώα των οποίων το κρέας ή τα προϊόντα προορίζονται για ανθρώπινη κατανάλωση,

στ. ειδικά προφυλακτικά μέτρα για τη διατήρηση, όταν χρειάζονται,

ζ. ενδείξεις που επιβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 13 παρ. 1 όταν χρειάζεται,

η. ειδικές προφυλάξεις για την καταστροφή τυχόν αχρησιμοποιήτων προϊόντων ή απορριμάτων τους.

Άρθρο 50

(Άρθρο 49 της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

Σε περίπτωση μη τηρήσεως των διατάξεων του παρόντος κεφαλαίου και αφού κληθεί προς συμμόρφωση ο ενδιαφερόμενος χωρίς αποτέλεσμα, ο ΕΟΦ προβαίνει στην αναστολή ή ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας.

Κάθε απόφαση, που λαμβάνεται σύμφωνα με τους όρους της προηγούμενης παραγράφου, πρέπει να αιτιολογείται πλήρως. Κοινοποιείται δε στον ενδιαφερόμενο με αναφορά των μέσων προσφυγής, που προβλέπονται από την ισχύουσα νομοθεσία και της προθεσμίας για την κατάθεση της προσφυγής.

Άρθρο 51

(Άρθρο 50της Οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

Οι διατάξεις του παρόντος κεφαλαίου δεν θίγουν τις διατάξεις της κείμενης νομοθεσίας σχετικά με την αναγραφή της τιμής των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων και τα δικαιώματα της βιομηχανικής ιδιοκτησίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VIII

Διανομή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων
(Άρθρο 1 παρ. 27 της Οδηγίας 90/676/ΕΟΚ)

Άρθρο 52

1. Το χονδρεμπόριο των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων διενεργείται μόνο με σχετική άδεια, η δε διάρκεια της διαδικασίας για τη χορήγηση της άδειας αυτής, δεν υπερβαίνει τις 90 ημέρες από την ημερομηνία υποβολής της σχετικής αίτησης στη Νομαρχιακού επιπέδου Κτηνιατρική Υπηρεσία του Υπουργείου Γεωργίας.

Για τους σκοπούς της παρούσας, ως χονδρεμπόριο νοείται η αγορά, η πώληση, η εισαγωγή, η εξαγωγή ή οποιαδήποτε άλλη εμπορική πράξη με αντικείμενο κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα με σκοπό το κέρδος ή όχι εξαιρουμένων:

α. Της προμήθειας από παρασκευαστή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία έχει παρασκευάσει ο ίδιος,

β. Της λιανικής πώλησης κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων στα πρόσωπα στα οποία επιτρέπεται η άσκηση της δραστηριότητας αυτής, σύμφωνα με το άρθρο 52α και

γ. Της προμήθειας μικρών ποσοτήτων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων από έναν έμπορο λιανικής πώλησης σε άλλον.

2. Για να λάβει ο αιτών την άδεια που αναφέρεται στην παράγραφο 1, ο υπεύθυνος της άδειας πρέπει να έχει τα κατωτέρω προσόντα:

α. Ελληνική ιθαγένεια ή την υπηκοότητα ενός των κρατών μελών της Ε.Ε.,

β. Πτυχίο φαρμακευτικής ή κτηνιατρικής σχολής και άδεια ασκήσεως επαγγέλματος ,

γ. Να έχει εκπληρώσει τις στρατιωτικές υποχρεώσεις του ή να έχει νομίμως απαλλαγεί από αυτές,

δ. Να μην έχει καταδικασθεί αμετάκλητα σε οποιαδήποτε ποινή για κλοπή, υπεξαίρεση, απάτη, εκβίαση, πλαστογραφία, εγκλήματα κατά των ηθών, συκοφαντική δυσφήμιση για πράξεις που έχουν σχέση με την άσκηση του φαρμακευτικού ή κτηνιατρικού επαγγέλματος, κιβδηλεία, παραχάραξη, παράβαση των διατάξεων του άρθρου 5 του Ν. 1729/1987 (ΦΕΚ 144 Α) και καθ' υποτροπήν του άρθρου 11 του ιδίου νόμου , ή να μην έχει καταδικασθεί αμετάκλητα για κακούργημα ή καθ' υποτροπήν για πλημμέλημα για το οποίο επεβλήθη η στέρηση των πολιτικών του δικαιωμάτων ή να μην έχει παραπεμφθεί με αμετάκλητο βούλευμα, για κάποιο από τα παραπάνω αδικήματα.

ε. Επίσης να διαθέτει κατάλληλους και επαρκείς χώρους και εξοπλισμό που να ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις για τη διατήρηση και τον χειρισμό των προϊόντων, ήτοι:

- αίθουσα πωλήσεως διαστάσεων τουλάχιστον 40 τ.μ. καλώς φωτιζόμενη με την απαραίτητη επίπλωση.
- ιδιαίτερη αίθουσα αποθήκης κατάλληλη για την αποθήκευση επαρκών ποσοτήτων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.
- ψυγείο ή δροσερό χώρο για τα επηρεαζόμενα από την θερμοκρασία φάρμακα.

Οι προβλεπόμενοι χώροι να διαχωρίζονται σαφώς εφόσον στο κατάστημα διακινούνται και φάρμακα ανθρώπινης χρήσης.

3. Ο κάτοχος της άδειας που αναφέρεται στην παράγραφο 1 οφείλει να τηρεί λεπτομερή μητρώα στα οποία να καταγράφεται κάθε πράξη εισόδου ή εξόδου και τουλάχιστον οι ακόλουθες πληροφορίες:

α. ημερομηνία

β. ακριβής περιγραφή του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος,

γ. αριθμός παρτίδας παρασκευής και ημερομηνία λήξεως,

δ. ποσότητα που παραλήφθηκε ή παραδόθηκε,

ε. όνομα και διεύθυνση του προμηθευτή ή του παραλήπτη.

Τουλάχιστο μία φορά κάθε χρόνο, διενεργείται λεπτομερής έλεγχος για την αντιπαραβολή του καταλόγου εισόδου και εξόδου προϊόντων με το υπάρχον απόθεμα, για οποιαδήποτε τυχόν δε διαφορά συντάσσεται σχετική έκθεση.

Τα λογιστικά αυτά στοιχεία παραμένουν στη διάθεση των αρμοδίων αρχών, προς διεξαγωγή του σχετικού ελέγχου, για τρία τουλάχιστον έτη.

4. Τα καταστήματα χονδρικής πώλησης που διαθέτουν την άδεια της παραγρ. 1 και οι υπεύθυνοι κυκλοφορίας κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, διαθέτουν τα προϊόντα τους σε χονδρική τιμή απαγορευομένης της λιανικής πώλησης και μόνο :

α. Στο Δημόσιο και Ν.Π.Δ.Δ.

β. Στα καταστήματα χονδρικής πώλησης κτηνιατρικών φαρμάκων, νόμιμης λειτουργίας.

γ. Στα φαρμακεία και καταστήματα λιανικής πώλησης κτηνιατρικών φαρμάκων νόμιμης λειτουργίας.

δ. Στις κτηνοτροφικές μονάδες με την προϋπόθεση ότι τα προϊόντα που αγοράζουν, προορίζονται αποκλειστικά για τα ζώα της μονάδας τους, με ρητή απαγόρευση της εμπορίας των και με τον όρο να έχουν υπεύθυνο ιδιώτη κτηνίατρο αποκλειστικής απασχόλησης, ο οποίος για τη δραστηριότητά του αυτή πρέπει να έχει σχετική βεβαίωση από την Νομοκτηνιατρική υπηρεσία της περιοχής του.

Κάθε παραγγελία της κτηνοτροφικής μονάδας υπογράφεται από τον υπεύθυνο κτηνίατρο, άλλως θεωρείται παράνομη.

Για προμήθεια φαρμακούχων προμιγμάτων, πρέπει η μονάδα να έχει επιθεωρηθεί από τον ΕΟΦ, ότι έχει τακτάλληλα αναμεικτικά μηχανήματα.

ε. τα ιατρεία και οι κλινικές ζώων, μόνον για ιδία χρήση, μπορούν να προμηθεύονται τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα από καταστήματα εμπορίας χονδρικής, λιανικής πώλησης και από τους υπεύθυνους κυκλοφορίας των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.

στ. Στα εργοστάσια παρασκευής φαρμακούχων ζωοτροφών, μόνο φαρμακούχα προμείγματα.

5. Ο κάτοχος της άδειας που αναφέρεται στην παρ. 1, υποχρεούται να απασχολείται αυτοπροσώπως εις το κατάστημά του.

Άρθρο 52α

1. Η λιανική πώληση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, γίνεται αποκλειστικά από τα φαρμακεία και τα καταστήματα λιανικής πώλησης κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που έχουν λάβει τη σχετική άδεια, σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία, από την αρμόδια υπηρεσία του Υπουργείου Γεωργίας.

2. Κάθε πρόσωπο στο οποίο επιτρέπεται, σύμφωνα με την παράγραφο 1, η πώληση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, οφείλει να τηρεί ακριβή μητρώα στα οποία πρέπει να καταγράφονται οι ακόλουθες πληροφορίες , όσον αφορά πράξεις εισόδου ή εξόδου:

α. Ημερομηνία.

β. Ακριβής περιγραφή του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος,

γ. Αριθμός παρτίδας παρασκευής και ημερομηνία λήξης.

δ. Ποσότητα που παραλήφθηκε ή παραδόθηκε.

ε. Όνομα και διεύθυνση του προμηθευτή ή του παραλήπτη.

στ. Αντίγραφο της συνταγής.

Τουλάχιστον μια φορά το χρόνο, διενεργείται λεπτομερής έλεγχος για την αντιπαραβολή των προϊόντων που εισήλθαν και εξήλθαν με τα προϊόντα που βρίσκονται ακόμα στην αποθήκη.

Για οποιαδήποτε τυχόν διαφορά συντάσσεται σχετική έκθεση.

Οι εκθέσεις αυτές παραμένουν στη διάθεση των αρμοδίων αρχών, προς διεξαγωγή του σχετικού ελέγχου, για τρία τουλάχιστον έτη.

3. Τα παραπάνω εφαρμόζονται μόνο στη περίπτωση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία προορίζονται για παραγωγικά ζώα και τα οποία διατίθενται με συνταγή κτηνιάτρου ή για τα οποία πρέπει να τηρείται ο χρόνος αναμονής.

4. Κανένα κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν χορηγείται χωρίς συνταγή κτηνιάτρου.

Άρθρο 52 β

Ο ιδιοκτήτης ή ο υπεύθυνος της εκμετάλλευσης παραγωγικών ζώων πρέπει να δικαιολογεί την προμήθεια, την κατοχή και τη χορήγηση των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων του άρθρου 2 παράγραφος 3, στις αρμόδιες αρχές και πρέπει να τηρούνται μητρώα με τα ακόλουθα στοιχεία:

α. Ημερομηνία.

β. Ονομασία κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

γ. Ποσότητα.

δ. Όνομα και διεύθυνση του προμηθευτή του φαρμακευτικού προϊόντος.

ε. Προσδιορισμός των ζώων που υποβάλλονται στην θεραπευτική αγωγή.

Τα μητρώα αυτά παραμένουν στη διάθεση των αρμοδίων αρχών προς διεξαγωγή σχετικού ελέγχου, για τρία τουλάχιστον έτη.

Άρθρο 53

Καταστροφή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Οι εισαγωγείς, παρασκευαστές, φαρμακοποιοί, φυσικά ή νομικά πρόσωπα που κατέχουν άδεια εμπορίας κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων και γενικά οι νόμιμοι διακινητές τους, μπορούν να ζητήσουν οι ίδιοι τη διενέργεια ελέγχου για την καταστροφή προϊόντων που κατέχουν.

Η σχετική αίτηση, που πρέπει να είναι αιτιολογημένη, υποβάλλεται στον ΕΟΦ, ο οποίος συντάσσει έκθεση με πλήρη αιτιολόγηση των λόγων καταστροφής με τη συνδρομή αρμοδίων εργαστηρίων ελέγχου, αν χρειασθεί, τα οποία γνωματεύουν σχετικά.

ΤΜΗΜΑ 2

Επέκταση του πεδίου εφαρμογής και πρόβλεψη πρόσθετων διατάξεων για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα.

Άρθρο 54

(Άρθρο 1 της Οδηγίας 90/677/ΕΟΚ.)

1. Με την επιφύλαξη των διατάξεων του Τμήματος 1, η παρούσα απόφαση εφαρμόζεται και στα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα.

2. Για τους σκοπούς του Τμήματος αυτού «Ανοσολογικό

Κτηνιατρικό Φάρμακο», είναι το κτηνιατρικό φάρμακο που χορηγείται στα ζώα με σκοπό την πρόκληση ενεργητικής ή παθητικής ανοσίας, ή τη διάγνωση του επιπέδου ανοσίας.

3. Η παρούσα απόφαση δεν ισχύει για τα αδρανοποιημένα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία παρασκευάζονται από παθογόνους οργανισμούς και αντιγόνα που λαμβάνονται από ζώο ή ζώα μιας κτηνοτροφικής μονάδας και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ζώου ή των ζώων της εν λόγω μονάδας επιτόπου.

4. Με απόφαση του Υπουργού Γεωργίας, ύστερα από γνώμη του ΕΟΦ μπορούν να εξαιρεθούν από την εφαρμογή της παρούσας και μη αδρανοποιημένα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα του τύπου που αναφέρεται στην παράγραφο 3, του παρόντος.

Άρθρο 55

(Άρθρο 2 της Οδηγίας 90/677/ΕΟΚ.)

1. Η ποσοτική σύνθεση ενός ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου, εκφράζεται σε μάζα, σε διεθνείς μονάδες, σε μονάδες βιολογικής δραστηριότητας, σε αριθμό μικροβίων ή σε περιεκτικότητα σε ειδική πρωτείνη, εφόσον αυτό είναι δυνατόν, ανάλογα με το συγκεκριμένο προϊόν.

2. Όσον αφορά τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα, η έκφραση «ποιοτική και ποσοτική σύνθεση των συστατικών» της παρούσας απόφασης στο Τμήμα 1, περιλαμβάνει χαρακτηριστικά σχετικά με τη βιολογική δραστηριότητα ή την περιεκτικότητα σε πρωτείνη και η έκφραση «ποιοτική και ποσοτική σύνθεση» περιλαμβάνει τη σύνθεση του προϊόντος εκφρασμένη σε βιολογική δραστηριότητα, ή σε περιεκτικότητα σε πρωτείνη.

3. Κάθε έγγραφο που συντάσσεται σύμφωνα με την παρούσα και αναφέρει την ονομασία του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να αναφέρει, τουλάχιστο μια φορά, την κοινόχρηστη ή την επιστημονική ονομασία των δραστικών συστατικών.

Άρθρο 56

(Άρθρο 3 της Οδηγίας 90/677/ΕΟΚ.)

1. Ο ΕΟΦ λαμβάνει κάθε κατάλληλο μέτρο, ώστε οι διαδικασίες παρασκευής των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων να είναι εγκεκριμένες και να διασφαλίζουν την συνεχή ποιοτική πιστότητα των παρτίδων, σύμφωνα με το άρθρο 35 του Τμήματος 1 της παρούσας.

2. Για την εφαρμογή του άρθρου 36 του Τμήματος 1 της παρούσας απαιτείται από τους υπεύθυνους για τη διάθεση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων στην αγορά, να υποβάλλουν στον ΕΟΦ αντίγραφα όλων των εκθέσεων ελέγχου που έχει υπογράψει το αρμόδιο πρόσωπο σύμφωνα με το άρθρο 31 του Τμήματος 1 της παρούσας.

Ο υπεύθυνος για τη διάθεση των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων στην αγορά, πρέπει να μεριμνά για τη διατήρηση δειγμάτων από κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος, σε επαρκή ποσότητα τουλάχιστον μέχρι την ημερομηνία λήξης, τα οποία οφείλει να παραδίδει στον ΕΟΦ, εάν του ζητηθούν.

3. Ο ΕΟΦ όταν θεωρεί αναγκαίο, απαιτεί από τον υπεύθυνο για τη διάθεση ενός ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου στην αγορά, να υποβάλλει για έλεγχο, σε κρατικό εργαστήριο ή σε εξουσιοδοτημένο από τον ΕΟΦ εργαστήριο, δείγματα κάθε παρτίδας του προϊόντος χύμα ή και του τελικού προϊόντος, πριν από την κυκλοφορία του.

Σε περίπτωση παρτίδας παρασκευασμένης σε άλλο κράτος μέλος, η οποία έχει ελεγχθεί από την αρμόδια αρχή αυτού του κράτους μέλους και έχει πιστοποιηθεί ότι είναι σύμφωνη με τις εθνικές προδιαγραφές, ο έλεγχος αυτός μπορεί να διεξαχθεί μόνο με την εξέταση των εκθέσεων ελέγχου της εν λόγω παρτίδας.

Εάν υπάρχουν δικαιολογημένες διαφορές των κτηνιατρικών συνθηκών, τότε ακολουθείται η διαδικασία της προηγούμενης παραγράφου και ενημερώνεται η Επιτροπή στα σημεία που υφίσταται η διαφορά.

Εκτός από την περίπτωση που η Επιτροπή θα ειδοποιηθεί ότι απαιτείται μεγαλύτερη προθεσμία για την ολοκλήρωση των αναλύσεων, ο ΕΟΦ φροντίζει ώστε η εξέταση αυτή να έχει ολοκληρωθεί μέσα σε 60 ημέρες από την παραλαβή των δειγμάτων.

Τα αποτελέσματα της εξέτασης αυτής γνωστοποιούνται στον υπεύθυνο κυκλοφορίας, μέσα στην ίδια προθεσμία.

Άρθρο 57

(Άρθρο 4 της Οδηγίας 90/677/ΕΟΚ.)

Ο ΕΟΦ με εισήγηση της αρμόδιας υπηρεσίας του Υπουργείου Γεωργίας, μπορεί να απαγορεύει την παρασκευή, την εισαγωγή, την κατοχή, την πώληση, την προμήθεια ή την χρήση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων στην Ελλάδα ή σε ορισμένα διαμερίσματά της, αν αποδειχθεί ότι :

α. Η χορήγηση του φαρμάκου σε ζώα παρεμποδίζει την εφαρμογή εθνικού προγράμματος για τη διάγνωση, τον έλεγχο ή την καταπολέμηση ασθενειών ζώων, ή θα δυσχέραινε την πιστοποίηση της απουσίας μόλυνσης των ζώων ή των τροφίμων ή άλλων προϊόντων που λαμβάνονται από τα ζώα στα οποία έχει χορηγηθεί το φάρμακο αυτό.

β. Η ασθένεια έναντι της οποίας το προϊόν προορίζεται να προκαλέσει ανοσία, κατ' ουσίαν δεν υπάρχει στη χώρα.

Ο ΕΟΦ ενημερώνει την Επιτροπή για όλες τις περιπτώσεις στις οποίες εφαρμόζονται οι διατάξεις του παρόντος άρθρου.

Άρθρο 58

(Άρθρο 5 της Οδηγίας 90/677/ΕΟΚ.)

Οι δοκιμές που απαιτούνται για την έγκριση των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων αναφέρονται στο παράρτημα Α΄ της παρούσας.

Άρθρο 59

(Άρθρο 6 της Οδηγίας 90/677/ΕΟΚ.)

Το παρόν τμήμα εφαρμόζεται από 1.1.1997 και στα ήδη κυκλοφορούντα στη χώρα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα.

ΤΜΗΜΑ 3

Καθορισμός των όρων παρασκευής, διάθεσης στην αγορά και χρήσης των φαρμακούχων ζωοτροφών.

Άρθρο 60

(Άρθρο 1 της Οδηγίας 90/167/ΕΟΚ)

Το παρόν τμήμα καθορίζει, με την επιφύλαξη της θέσπισης του καταλόγου που προβλέπεται στο άρθρο 3 παρ. 3 του Τμήματος 1 της παρούσας, τους όρους, εκτός των όρων υγειονομικού ελέγχου, στους οποίους πρέπει να ανταποκρίνονται οι φαρμακούχες ζωοτροφές ως προς την παρασκευή τους, τη διάθεσή τους στην αγορά και τη χρήση τους στη χώρα.

Το παρόν τμήμα δεν θίγει τις διατάξεις που εφαρμόζο-

νται στα προσθετικά ζωοτροφών, για τις οποίες ισχύει η απόφαση 361858/87 (Β 563), όπως τροποποιήθηκε μεταγενέστερα.

Άρθρο 61

(Άρθρο 2 της Οδηγίας 90/167/ΕΟΚ)

Για τους σκοπούς του παρόντος Τμήματος, ισχύουν εφόσον χρειάζεται, οι ορισμοί που περιλαμβάνονται στο άρθρο 2 του Τμήματος 1 και του άρθρου 2 του ΠΔ 538/83 (Α΄ 211) περί εμπορίας των συνθέτων ζωοτροφών.

Επι πλέον νοείται ως:

α. Εγκεκριμένο φαρμακούχο πρόμειγμα: Κάθε πρόμειγμα για τη παρασκευή φαρμακούχων ζωοτροφών κατά τον ορισμό του άρθρου 2 του Τμήματος 1, το οποίο έχει εγκριθεί, σύμφωνα με το άρθρο 5 του Τμήματος 1 της παρούσας.

β. Διάθεση στην αγορά : Η κατοχή με σκοπό την πώληση ή οποιοδήποτε άλλο είδος διάθεσης σε τρίτους, δωρεάν ή επι πληρωμή, καθώς και η πώληση και παντός είδους διάθεση αυτή καθεαυτή.

Άρθρο 62

(Άρθρο 3 της Οδηγίας 90/167/ΕΟΚ)

1. Μια φαρμακούχος ζωοτροφή μπορεί να παρασκευάζεται, όσον αφορά το φαρμακούχο συστατικό, μόνο με βάση εγκεκριμένο φαρμακούχο πρόμειγμα.

2. Σε εφαρμογή της παρ. 1 τα επιτρεπόμενα προϊόντα υπόκεινται στις διατάξεις των άρθρων 25 έως 51 του Τμήματος 1 της παρούσας απόφασης.

Άρθρο 63

(Άρθρο 4 της Οδηγίας 90/167/ΕΟΚ)

Οι φαρμακούχες ζωοτροφές παράγονται με τους ακόλουθους όρους:

α. Ο παρασκευαστής οφείλει να διαθέτει χώρους παραγωγής εκ των προτέρων εγκεκριμένους από την αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ, τεχνικό εξοπλισμό και κατάλληλες και επαρκείς δυνατότητες αποθήκευσης και ελέγχου.

β. Η μονάδα παραγωγής φαρμακούχων ζωοτροφών πρέπει να απασχολεί προσωπικό με επαρκείς γνώσεις και επαρκή επαγγελματικά προσόντα στον τομέα της τεχνικής και των μειγμάτων.

γ. Ο παραγωγός έχει την ευθύνη, να μεριμνά ώστε:

- να χρησιμοποιούνται μόνο ζωοτροφές ή συνδυασμοί τους που πληρούν τις ισχύουσες διατάξεις περί ζωοτροφών,

- η χρησιμοποιούμενη ζωοτροφή να συνιστά, με το συγκεκριμένο φαρμακούχο πρόμειγμα, ομοιογενές και σταθερό μείγμα.

- το εγκεκριμένο φαρμακούχο πρόμειγμα να χρησιμοποιείται στην παρασκευή, σύμφωνα με τις προϋποθέσεις της χορηγηθείσης άδειας κυκλοφορίας και κυρίως:

ι. να αποκλείεται κάθε ανεπιθύμητη αλληλεπίδραση μεταξύ κτηνιατρικών φαρμάκων, πρόσθετων και ζωοτροφών.

ιι. να μπορεί η φαρμακούχος ζωοτροφή να διατηρηθεί κατά το προκαθορισμένο χρονικό διάστημα.

ιιι. η τροφή που θα χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή της φαρμακούχου ζωοτροφής, να μην περιέχει το ίδιο αντιβιοτικό ή το ίδιο κοκκιδιοστατικό φάρμακο με αυτά που χρησιμοποιούνται ως δραστική ουσία στο φαρμακούχο πρόμειγμα.

- η ημερήσια δόση φαρμακούχων ουσιών να περιέχεται σε ποσότητα ζωοτροφών που να αντιστοιχεί στο ήμισυ τουλάχιστον του ημερήσιου σιτηρέσιου των υπό θεραπευτική αγωγή ζώων και, προκειμένου για μηρυκαστικά, ν' αντιστοιχεί τουλάχιστον στο ήμισυ των ημερησίων αναγκών σε συμπληρωματικές οργανικές ζωοτροφές.

δ. Οι χώροι, το προσωπικό και τα μηχανήματα, που χρησιμοποιούνται στην όλη διαδικασία της παρασκευής, πρέπει να υπόκεινται στους κανόνες και τις αρχές υγιεινής της παραγωγής, σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία.

Η παραγωγική διαδικασία πρέπει να πληροί τους κανόνες της καλής εργαστηριακής παρασκευής.

ε. Οι παραγόμενες φαρμακούχες ζωοτροφές υπόκεινται σε τακτικούς περιοδικούς ελέγχους περιλαμβανομένων των εργαστηριακών δοκιμών, όσον αφορά την ομοιογένεια οι οποίοι πρέπει να διενεργούνται από τις μονάδες παραγωγής υπό την επίβλεψη και τον περιοδικό έλεγχο του ΕΟΦ, προκειμένου να εξασφαλίζεται ότι η φαρμακούχος ζωοτροφή ανταποκρίνεται στις προδιαγραφές της παρούσας, ιδίως όσον αφορά την ομοιογένεια, τη σταθερότητα και την αποθήκευση.

στ. Ο παρασκευαστής οφείλει να καταχωρεί καθημερινά στα βιβλία του, το είδος και την ποσότητα των εγκεκριμένων φαρμακούχων προμειγμάτων και των χρησιμοποιουμένων ζωοτροφών, καθώς και των φαρμακούχων ζωοτροφών που παρασκευάζονται, κατέχονται ή διατίθενται, καθώς και το όνομα και την διεύθυνση των κτηνοτρόφων ή κατόχων ζώων και στην περίπτωση του άρθρου 69, παρ. 2 του παρόντος Τμήματος, το όνομα και τη διεύθυνση του εγκεκριμένου προμηθευτή και το όνομα και τη διεύθυνση του κτηνιάτρου που συνέταξε τη συνταγή.

Τα στοιχεία τα οποία πρέπει να ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις του άρθρου 6 του Τμήματος 1 της παρούσας, πρέπει να φυλάσσονται επι τρία τουλάχιστον έτη από την ημερομηνία της τελευταίας εγγραφής και να τίθενται ανά πάσα στιγμή σε περίπτωση ελέγχου, στη διάθεση των αρμοδίων αρχών του ΕΟΦ.

ζ. Τα προμείγματα και οι φαρμακούχες ζωοτροφές, πρέπει να αποθηκεύονται σε κατάλληλους χωριστούς χώρους ή σε δοχεία που να κλείνουν ερμητικά, ειδικά κατασκευασμένους για τη διατήρηση των προϊόντων αυτών.

2. Κατά παρέκκλιση της παρ. 1, ο ΕΟΦ - εφόσον παρέχονται ορισμένες κατάλληλες πρόσθετες εγγυήσεις - επιτρέπει την παραγωγή φαρμακούχων ζωοτροφών στις κτηνοτροφικές μονάδες, εφόσον τηρούνται οι απαιτήσεις της εν λόγω παραγράφου.

Άρθρο 64

(Άρθρο 5 της Οδηγίας 90/167/ΕΟΚ)

1. Οι φαρμακούχες ζωοτροφές επιτρέπεται να διατίθενται στην αγορά, μόνο εφόσον περιέχονται σε συσκευασίες ή σε δοχεία μεταφοράς που να είναι κλεισμένα κατά τέτοιο τρόπο, ώστε μετά το άνοιγμα, το σύστημα κλεισίματός τους ή η σφραγίδα να φέρουν εμφανή ίχνη φθοράς και να μην μπορούν να ξαναχρησιμοποιηθούν.

2. Όταν, για τη διάθεση των φαρμακούχων ζωοτροφών στην αγορά χρησιμοποιούνται βυτιοφόρα ή άλλοι ανάλογοι περιέκτες, πρέπει να καθαρίζονται υποχρεωτικά πριν από κάθε επαναχρησιμοποίησή τους, προκειμένου να αποφεύγεται οποιαδήποτε επακόλουθη ανεπιθύμητη αλληλεπίδραση ή επιμόλυνση.

Άρθρο 65

(Άρθρο 6 της Οδηγίας 90/167/ΕΟΚ)

1. Διατίθενται στην αγορά μόνον οι φαρμακούχες ζωοτροφές που φέρουν ετικέτα σύμφωνα με τις ισχύουσες διατάξεις περί επισήμανσης.

Επί πλέον, στις συσκευασίες ή στα δοχεία που αναφέρονται στο άρθρο 62, παρ. 1, του παρόντος Τμήματος, πρέπει να αναγράφεται ευκρινώς η ένδειξη «φαρμακούχες ζωοτροφές».

2. Όταν οι φαρμακούχες ζωοτροφές διατίθενται στην αγορά σε βυτία ή ανάλογους περιέκτες, αρκεί οι ενδείξεις που αναφέρονται στην παρ. 1, να αναγράφονται στα συνοδευτικά έγγραφα.

Άρθρο 66

(Άρθρο 7 της Οδηγίας 90/167/ΕΟΚ)

1. Επιτρέπεται να κατέχονται, να διατίθενται στην αγορά ή να χρησιμοποιούνται μόνον οι φαρμακούχες ζωοτροφές που έχουν παρασκευασθεί σύμφωνα με το παρόν Τμήμα.

2. Με έγκριση του ΕΟΦ, δύναται, υπό τον όρο ότι πληρούνται οι απαιτήσεις του άρθρου 5 του Τμήματος 1 της παρούσας, όσον αφορά τις δοκιμές που πρέπει να πραγματοποιούνται στα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, να επιτρέπονται για επιστημονικούς σκοπούς παρεκκλίσεις από την παρούσα, εφόσον από τα υποβαλλόμενα δικαιολογητικά αποδεικνύεται ότι τηρούνται οι προϋποθέσεις επαρκούς ελέγχου.

Άρθρο 67

(Άρθρο 8 της Οδηγίας 90/167/ΕΟΚ)

1. Οι φαρμακούχες ζωοτροφές διατίθενται στους κτηνοτρόφους ή τους κατόχους ζώων, μόνον εφόσον προσκομίζουν συνταγή κτηνιάτρου με άδεια άσκησης επαγγέλματος, υπό τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

α. Η συνταγή του κτηνιάτρου να συντάσσεται σε ειδικό έντυπο στο οποίο να αναγράφονται οι ενδείξεις που προβλέπονται στο υπόδειγμα του παραρτήματος Β΄.

Το πρωτότυπο του εντύπου προορίζεται για τον παρασκευαστή ή ενδεχομένως για τον εγκεκριμένο από τον ΕΟΦ διανομέα της φαρμακούχου ζωοτροφής.

β. Τα αντίγραφα της πιο πάνω συνταγής είναι 3 και προορίζονται:

ι. Ένα αντίγραφο κρατείται από τον κτηνίατρο.

ιι. Ένα αντίγραφο κρατείται από τον κτηνοτρόφο ή τον κάτοχο του ζώου.

ιιι. Ένα αντίγραφο αποστέλλεται στη Νομοκτηνιατρική υπηρεσία της περιοχής από τον κτηνίατρο, για την παρακολούθηση του χρόνου αναμονής.

γ. Η κάθε συνταγή μπορεί να χρησιμοποιείται για μια και μόνο θεραπευτική αγωγή με τις αναγραφόμενες φαρμακούχες ζωοτροφές και ισχύει μόνο για χρονικό διάστημα που δεν υπερβαίνει τον ένα μήνα.

δ. Η συνταγή του κτηνιάτρου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί, παρά μόνο για ζώα που ο ίδιος παρακολουθεί.

Ο κτηνίατρος οφείλει προηγουμένως να βεβαιωθεί ότι:

ι. Η εφαρμογή αυτής της φαρμακευτικής αγωγής δικαιολογείται για τα συγκεκριμένα είδη ζώων, σύμφωνα με τους κανόνες της κτηνιατρικής.

ιι. Η χορήγηση του φαρμάκου δεν είναι ασυμβίβαστη με προηγούμενη θεραπευτική αγωγή και δεν υπάρχει αντένδειξη αλλά ούτε και αλληλεπίδραση σε περίπτωση χρήσης περισσοτέρων του ενός προμειγμάτων.

ε. Ο κτηνίατρος οφείλει:

ι. να δίνει συνταγή για φαρμακούχες ζωοτροφές αποκλειστικά και μόνο για ποσότητα η οποία στα μέγιστα όρια που έχουν καθοριστεί από την άδεια κυκλοφορίας του φαρμακούχου προμείγματος είναι αναγκαία για την επίτευξη του στόχου της θεραπευτικής αγωγής,

ιι. να βεβαιώνεται ότι η φαρμακούχος ζωοτροφή ή οι ζωοτροφές που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη διατροφή των υπό θεραπεία ζώων, δεν περιέχουν, ως δραστικές ουσίες το ίδιο αντιβιοτικό ή το ίδιο κοκκιδιοστατικό φάρμακο με εκείνα που χρησιμοποιούνται ως δραστική ουσία σε συγκεκριμένο φαρμακούχο πρόμειγμα.

2. Όταν οι φαρμακούχες ζωοτροφές χορηγούνται σε ζώα των οποίων το κρέας, η σάρκα, τα εντόσθια, ή άλλα προϊόντα προορίζονται για ανθρώπινη κατανάλωση, ο κτηνοτρόφος ή ο κάτοχος των εν λόγω ζώων, πρέπει να φροντίζει ώστε το υποβαλλόμενο σε θεραπευτική αγωγή ζώο να μη σφάζεται για να διατεθεί στην κατανάλωση πριν από την πάροδο του καθορισμένου χρόνου αναμονής.

Άρθρο 68

(Άρθρο 9 της Οδηγίας 90/167/ΕΟΚ)

Οι φαρμακούχες ζωοτροφές διατίθενται στον κτηνοτρόφο ή τον κάτοχο ζώων, μόνον απ' ευθείας από τον παρασκευαστή ή από διανομέα ειδικά εγκεκριμένο από την αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ.

Επιπλέον, οι φαρμακούχες ζωοτροφές για τη θεραπευτική αγωγή ζώων των οποίων το κρέας, η σάρκα, τα εντόσθια ή άλλα προϊόντα προορίζονται για ανθρώπινη κατανάλωση, επιτρέπεται να διατίθενται μόνο εφόσον:

α. Δεν υπερβαίνουν τις ποσότητες που ορίζονται για τη θεραπευτική αγωγή, σύμφωνα με τη συνταγή του κτηνιάτρου.

β. Δεν παραδίδονται σε ποσότητα μεγαλύτερη από την ποσότητα που απαιτείται για την κάλυψη αναγκών ενός μηνός, οι οποίες ορίζονται σύμφωνα με τα προβλεπόμενα στην πρώτη περίπτωση.

Άρθρο 69

(Άρθρο 10 της Οδηγίας 90/167/ΕΟΚ)

1. Με την επιφύλαξη της εφαρμογής των υγειονομικών κανόνων, δεν απαγορεύεται, περιορίζεται ή εμποδίζεται:

α. Το ενδοκοινοτικό εμπόριο των φαρμακούχων ζωοτροφών που παρασκευάζονται σύμφωνα με τις απαιτήσεις της παρούσας και ιδίως του άρθρου 63 του παρόντος Τμήματος, με εγκεκριμένα προμείγματα που έχουν τις ίδιες δραστικές ουσίες με τα εγκεκριμένα στο κράτος μέλος προορισμού σύμφωνα με το παράρτημα Α΄ και των οποίων η ποσοτική και ποιοτική σύνθεση είναι όμοια με τη σύνθεση αυτών.

β. Το ενδοκοινοτικό εμπόριο των ζώων, κρεάτων, σάρκας, εντοσθίων ή προϊόντων των ζώων αυτών στα οποία έχουν χορηγηθεί αυτές οι φαρμακούχες ζωοτροφές, με την επιφύλαξη των ειδικών διατάξεων του Π.Δ. 497/89 (Α΄ 212), σχετικά με την εξέταση των ζώων και του νωπού κρέατος για τη παρουσία καταλοίπων και του Π.Δ. 115/90 (Α΄ 48) για το εμπόριο των ζώων τα οποία έχουν υποβληθεί σε αγωγή με ορισμένες ουσίες με ορμονική δράση και για το εμπόριο του κρέατος των ζώων αυτών που αναφέρονται στο άρθρο 7 του Π.Δ. 497/89.

2. Στην περίπτωση που η εφαρμογή της παρ. 1 οδηγεί σε

διαφωνία, ιδίως όταν η σύνθεση είναι όμοια με τη σύνθεση του προμείγματος, τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, ή η Επιτροπή μπορούν να υποβάλλουν την διαφορά στην εκτίμηση ενός από τους πραγματογνώμονες που περιλαμβάνονται στον κατάλογο των πραγματογνωμόνων της Κοινότητας που καταρτίζεται από την Επιτροπή, κατόπιν των προτάσεων των κρατών μελών.

Κατόπιν συμφωνίας των δύο κρατών μελών, τα μέλη συμμορφώνονται με την γνωμοδότηση του πραγματογνώμονα, τηρουμένων των κοινοτικών κανόνων.

3. Κάθε αποστολή φαρμακούχων ζωοτροφών συνοδεύεται από πιστοποιητικό της αρμόδιας αρχής της χώρας αποστολής σύμφωνα με το υπόδειγμα του παραρτήματος Γ.

Άρθρο 70

(Άρθρο 11 της Οδηγίας 90/167/ΕΟΚ)

1. Τα μέτρα διασφάλισης που προβλέπονται στο Π.Δ. 420/93 (Α΄ 179), εφαρμόζονται στο εμπόριο εγκεκριμένων φαρμακούχων προμειγμάτων ή φαρμακούχων ζωοτροφών.

2. Οι κανόνες που προβλέπονται στο άρθρο 6 παρ. 2 και στο άρθρο 21 του Π.Δ. 420/93, εφαρμόζοναι στις συναλλαγές εγκεκριμένων προμειγμάτων ή φαρμακούχων ζωοτροφών, στο μέτρο που αυτές οι τελευταίες υποβάλλονται σε κτηνιατρικό έλεγχο.

Άρθρο 71

(Άρθρο 13 της Οδηγίας 90/167/ΕΟΚ)

Ο ΕΟΦ και το υπουργείο Γεωργίας, στο μέτρο των αρμοδιοτήτων τους, λαμβάνουν όλα τα αναγκαία μέτρα, ώστε να εξασφαλίζεται:

ι. με δειγματοληπτικούς ελέγχους σε όλα τα στάδια της παραγωγής και της εμπορίας των προϊόντων, τα οποία αφορά το παρόν Τμήμα η τήρηση των διατάξεων της παρούσας.

ιι. κυρίως με την διεξαγωγή δειγματοληπτικών ελέγχων στις κτηνοτροφικές μονάδες και στα σφαγεία, η χρήση των φαρμακούχων ζωοτροφών, σύμφωνα με τους όρους χρήσης τους και η τήρηση του χρόνου αναμονής.

Άρθρο 72

(Άρθρο 14 της Οδηγίας 90/167/ΕΟΚ)

Για τις εισαγωγές φαρμακούχων ζωοτροφών προέλευσης τρίτων χωρών εφαρμόζονται οι διατάξεις του παρόντος Τμήματος.

ΤΜΗΜΑ 4

Τελικές διατάξεις

Άρθρο 73

1. Από την έναρξη ισχύος της παρούσας Απόφασης καταργούνται οι αποφάσεις των Υπουργών Εθνικής Οικονομίας και Γεωργίας αριθ. 322528/89 (Β 728), 378812/92 (Β 491) και 399886/94 (Β 741).

Άρθρο 74

Οι παραβάτες της παρούσης απόφασης τιμωρούνται με τις ποινές που προβλέπονται από το άρθρο 33 του Ν. 13136/1983 όπως τροποποιήθηκε με το άρθρο 10 του Ν. 1965/1991 (Α 146)

Άρθρο 75

Κατωτέρω παρατίθενται τα παραρτήματα Α, Β και Γ που αποτελούν αναπόσπαστο μέρος και έχουν ως εξής:

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α΄

(Οδηγία 81/852/ΕΟΚ όπως τροποποιήθηκε με τη Οδηγία 92/18/ΕΟΚ)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με το άρθρο 6 της παρούσας Απόφασης, κατατίθενται σύμφωνα με τις απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος και αφού ληφθούν υπόψη οι συγκεκριμένες εγκύκλιοι του ΕΟΦ.

Κατά τη σύνταξη του φακέλου της αιτήσεως για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας οι αιτούντες λαμβάνουν υπόψη τις απαιτήσεις του ΕΟΦ που αφορούν την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων, όπως αναφέρονται στην παρούσα Απόφαση.

Στην αίτηση περιλαμβάνεται κάθε πληροφορία που έχει σχέση με την αξιολόγηση του εξεταζομένου φαρμάκου, είτε αυτή είναι ευνοϊκή, είτε είναι δυσμενής για το προϊόν. Ιδιαίτερα παρέχεται κάθε λεπτομέρεια σχετική με οποιοδήποτε έλεγχο ή δοκιμασία του κτηνιατρικού φαρμάκου που δεν έχει ολοκληρωθεί ή που εγκαταλείφθηκε. Επιπλέον μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, κάθε πληροφορία που σχετίζεται με την εκτίμηση της σχέσεως ωφέλειας προς κίνδυνο και που δεν περιλαμβάνεται στην αρχική αίτηση, κοινοποιείται αμέσως στον ΕΟΦ.

Οποιοδήποτε πείραμα σε ζώα πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με το Π.Δ. 160/1991 (Α΄ 64) σχετικά με την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς.

Οι διατάξεις του τμήματος Ι του παρόντος παραρτήματος εφαρμόζονται σε κτηνιατρικά φάρμακα εκτός από ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται να χορηγηθούν σε ζώα για να προκαλέσουν ενεργητική ή παθητική ανοσία ή για να διαγνωσθεί η κατάσταση ανοσίας.

Οι διατάξεις του τμήματος ΙΙ του παρόντος παραρτήματος Α΄ εφαρμόζονται σε κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται να χορηγηθούν σε ζώα για να προκαλέσουν ενεργητική ή παθητική ανοσία ή για να διαγνωσθεί η κατάσταση ανοσίας, καλούμενα στο εξής «ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα.

ΤΜΗΜΑ Ι

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΑΠΟ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.

ΜΕΡΟΣ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ

Α. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΗΣ ΦΥΣΕΩΣ.

Η ταυτότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου που αποτελεί αντικείμενο της αιτήσεως δίνεται με την ονομασία του και την ονομασία του ή των δραστικών συστατικών του μαζί με την ισχύ και φαρμακευτική μορφή, τη μέθοδο και οδό χορήγησης και με περιγραφή της τελικής παρουσίασης για πώληση του φαρμάκου.

Δίνεται επίσης το όνομα και η διεύθυνση του αιτούντος, το όνομα και η διεύθυνση των παρασκευαστών και των τόπων όπου λαμβάνουν χώρα τα διάφορα στάδια παρασκευής (συμπεριλαμβανομένου του παρασκευαστή του τελικού προϊόντος και του ή των παρασκευαστών του ή

των δραστικών συστατικών) και, κατά περίπτωση, το όνομα και η διεύθυνση του εισαγωγέα.

Ο αιτών αναφέρει τον αριθμό και τους τίτλους των τόμων τεκμηριώσεως που υποβάλλει μαζί με την αίτηση και κατά περίπτωση, τα υποβαλλόμενα δείγματα.

Μαζί με τα στοιχεία διοικητικής φύσεως συνυποβάλλεται και έγγραφο που αποδεικνύει ότι ο κατασκευαστής έχει την άδεια να παράγει τα σχετικά κτηνιατρικά φάρμακα, όπως ορίζεται στο άρθρο 25 της παρούσας Απόφασης μαζί με τον κατάλογο των χωρών όπου έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας, αντίγραφα όλων των περιλήψεων χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 6α της παρούσας, όπως εγκρίθηκαν από τα κράτη μέλη, και κατάλογο των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση.

Β΄ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ο αιτών προτείνει μια περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 6α της παρούσας Απόφασης.

Επιπλέον ο αιτών υποβάλλει δείγματα ή μακέτες της συσκευασίας πωλήσεως και επισήμανσης του κτηνιατρικού φαρμάκου μαζί με φύλλο οδηγιών όπου απαιτείται.

Γ΄ ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΕΜΠΕΙΡΟΓΝΩΜΟΝΩΝ.

Σύμφωνα με το άρθρο 8 της παρούσας απόφασης πρέπει να υποβάλλονται εκθέσεις εμπειρογνωμόνων για την τεκμηρίωση από πλευράς αναλύσεως, την φαρμακοτοξιλογική τεκμηρίωση, την τεκμηρίωση σχετικά με τα κατάλοιπα και την κλινική τεκμηρίωση.

Η έκθεση συνίσταται σε κριτική αξιολόγηση των διαφόρων ελέγχων ή/και δοκιμασιών που έγιναν σύμφωνα με την παρούσα απόφαση και προβάλλει όλα τα στοιχεία που σχετίζονται με την αξιολόγηση. Ο εμπειρογνώμονας πρέπει να εκφέρει γνώμη ως προς το εάν υπάρχουν επαρκείς εγγυήσεις στο θέμα της ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του εξεταζομένου προϊόντος. Η απλή πραγματολογική περίληψη δεν είναι επαρκής.

Όλα τα σημαντικά στοιχεία συνοψίζονται με τη μορφή, εφόσον είναι δυνατόν, πινάκων ή διαγραμμάτων σε προσάρτημα που επισυνάπτεται στην έκθεση του εμπειρογνώμονα. Η έκθεση και οι περιλήψεις περιέχουν επακριβείς παραπομπές στις πληροφορίες που περιέχονται στη βασική τεκμηρίωση.

Κάθε έκθεση συντάσσεται από πρόσωπο με τα κατάλληλα προσόντα και εμπειρία. Φέρει ημερομηνία και την υπογραφή του εμπειρογνώμονα και συνοδεύεται από σύντομα ενημερωτικά στοιχεία σχετικά με τις σπουδές, την εκπαίδευση και την επαγγελματική εμπειρία του εμπειρογνώμονα. Δηλώνεται επίσης και η επαγγελματική σχέση του εμπειρογνώμονα με τον αιτούντα.

ΜΕΡΟΣ 2

ΑΝΑΛΥΤΙΚΟΙ (ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΟΙ, ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ Ή ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ) ΕΛΕΓΧΟΙ ΤΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΕΚΤΟΣ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Όλες οι αναλυτικές μέθοδοι ελέγχου που προτείνονται πρέπει να είναι προσαρμοσμένες στα σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα και να είναι αποδεδειγμένης εγκυρότητας. Πρέπει επίσης να αναφέρονται αποτελέσματα των μελετών αξιολόγησης των μεθόδων αυτών.

Οι μέθοδοι αναλύσεως πρέπει να περιγράφονται όσο λεπτομερώς απαιτείται ώστε να είναι αναπαραγώγιμες κατά τους ελέγχους που διενεργούνται μετά από αίτηση των αρμοδίων αρχών . Κάθε τυχόν χρησιμοποιουμένη ειδική συσκευή και εξοπλισμός πρέπει να περιγράφεται επαρκώς και η περιγραφή να συνοδεύεται, αν είναι δυνατόν, και από κάποιο σχήμα. Η σύνθεση των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται κατά τους ελέγχους πρέπει να συνοδεύεται, αν είναι αναγκαίο, και από τη μέθοδο παρασκευής τους. Σε περίπτωση που οι μέθοδοι ελέγχου περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στην Ελληνική, η περιγραφή αυτή μπορεί να αντικαθίσταται με επακριβή παραπομπή στη σχετική φαρμακοποιία.

Α. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που πρέπει να συνοδεύουν αιτήσεις για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, βάσει του άρθρου 6 περ. 3 της παρούσας Απόφασης υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις:

1. Ποιοτικά στοιχεία.

Ως «ποιοτικά στοιχεία» όλων των συστατικών του φαρμάκου νοούνται η ονομασία ή η περιγραφή:

- του ή των δραστικών συστατικών
- του ή των συστατικών των εκδόχων, άσχετα με τη φύση τους ή την χρησιμοποιουμένη ποσότητα, συμπεριλαμβανομένων των χρωστικών συντηρητικών, τεχνολογικών βοηθημάτων, σταθεροποιητών, πυκνωτικών μέσων, γαλακτοματοποιητών, βελτιωτικών γεύσεως, αρωματικών ουσιών, κλπ.,
- των συστατικών του εξωτερικού περιβλήματος των φαρμάκων όπως κάψουλες, κάψουλες ζελατίνης κλπ., που προορίζονται για κατάποση ή με οποιοδήποτε άλλο τρόπο για χορήγηση στα ζώα.

Τα στοιχεία αυτά συμπληρώνονται με κάθε χρήσιμη πληροφορία για τον περιέκτη και, ενδεχομένως για τον τρόπο κλεισίματός του, όπως επίσης και με λεπτομέρειες για τα εξαρτήματα με τα οποία χρησιμοποιείται ή χορηγείται το φάρμακο και τα οποία παραδίδονται μαζί με αυτό.

2. Ως «συνήθεις όροι» χαρακτηρισμού των συστατικών των κτηνιατρικών φαρμάκων νοούνται, υπό την επιφύλαξη της εφαρμογής των λοιπών διατάξεων του άρθρου 6 της παρούσας Απόφασης:

- για τις ουσίες που περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή αν δεν περιλαμβάνονται σ' αυτήν, στην Ελληνική φαρμακοποιία ή στη φαρμακοποιία ενός από τα κράτη μέλη, ο βασικός τίτλος που υπάρχει ως επικεφαλίδα στη σχετική μονογραφία με ταυτόχρονη παραπομπή στην οικεία φαρμακοποιία.
- για τις άλλες ουσίες, η κοινή διεθνής ονομασία που υποδεικνύεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η οποία μπορεί να συνοδεύεται και από κάποια άλλη κοινή ονομασία ή, εφόσον δεν υπάρχει, η επακριβής επιστημονική ονομασία. Οι ουσίες που δεν έχουν κοινή διεθνή ονομασία ή ακριβή επιστημονική ονομασία προσδιορίζονται με μια δήλωση του πως και από τι παρασκευάσθηκαν συνοδευόμενη, αν χρειάζεται, και από οποιαδήποτε άλλη σχετική λεπτομέρεια.
- για τις χρωστικές ουσίες, ο χαρακτηρισμός με τον κωδικό Ε που τους έχει δοθεί με την Υπ. Απόφαση Α6α/9392/91/92 (Β΄ 233) σχετικά με τις ουσίες που μπορούν να προστεθούν στα φάρμακα για τον χρωματισμό τους.

3. Ποσοτικά στοιχεία.

3.1. Για την παροχή των «ποσοτικών στοιχείων» για τα

δραστικά συστατικά των φαρμάκων πρέπει, ανάλογα με τη φαρμακευτική μορφή, να προσδιορίζεται κάθε δραστικό συστατικό, η μάζα ή ο αριθμός των μονάδων βιολογικής δραστικότητας είτε ανά μονάδα δόσεωςείτε ανά μονάδα βάρους ή όγκου.

Οι μονάδες βιολογικής δραστικότητας χρησιμοποιούνται για ουσίες που δεν μπορούν να καθορισθούν χημικώς. Όταν από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας έχει καθορισθεί διεθνής μονάδα βιολογικής δραστικότητας, αυτή και χρησιμοποιείται. Όταν δεν έχει καθορισθεί διεθνής μονάδα, οι μονάδες βιολογικής δραστικότητας εκφράζονται έτσι ώστε να μην μπορεί να υπάρξει αμφισβήτηση ως πρός τη δραστικότητα της ουσίας.

Όποτε είναι δυνατόν, δηλώνεται η βιολογική δραστικότητα ανά μονάδα μάζας ή όγκου.

Οι πληροφορίες αυτές συμπληρώνονται:

- για ενέσιμα παρασκευάσματα, από τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστικότητας κάθε δραστικού συστατικού ανά περιέκτη μιας δόσεως, λαμβανομένου υπόψη του χρησιμοποιήσιμου όγκου του προϊόντος, μετά από ανασύσταση, κατά περίπτωση.

- για τα φάρμακα που χορηγούνται σε σταγόνες, από τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστικότητας κάθε δραστικού συστατικού που περιέχεται σε αριθμό σταγόνων που αντιστοιχούν σε 1 ml ή 1 g του παρασκευάσματος.

- για τα σιρόπια, τα γαλακτώματα, τα κοκκώδη παρασκευάσματα και άλλες φαρμακευτικές μορφές που πρέπει να χορηγούνται σε μετρούμενες ποσότητες, από μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστικότητας κάθε δραστικού συστατικού ανά μετρούμενη ποσότητα.

3.2. Τα δραστικά συστατικά που είναι με τη μορφή ενώσεων ή παραγώγων προσδιορίζονται ποσοτικώς με την ολική τους μάζα και αν χρειάζεται ή είναι σκόπιμο, με τη μάζα του ή των δραστικών τμημάτων του μορίου.

3.3. Για τα φάρμακα που περιέχουν δραστικό συστατικό που αποτελεί αντικείμενο αιτήσεως για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για πρώτη φορά σε κάποιο από τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Κοινότητας, η δήλωση της ποσότητας ενός δραστικού συστατικού που είναι άλας ή ένυδρη ουσία εκφράζεται συστηματικά με τη μάζα του δραστικού τμήματος ή τμημάτων του μορίου. Η ποσοτική σύνθεση όλων των μετέπειτα εγκρινομένων φαρμάκων στα κράτη μέλη εκφράζεται με τον ίδιο τρόπο για το ίδιο δραστικό συστατικό.

4. Φαρμακευτική ανάπτυξη.

Η επιλογή της συνθέσεως, των συστατικών και του περιέκτη και ο επιδιωκόμενος ρόλος των εκδόχων στο τελικό προϊόν πρέπει να επεξηγούνται και αιτιολογούνται με επιστημονικά δεδομένα σχετικά με τη φαρμακευτική ανάπτυξη. Τυχόν δοσολογικές υπερβάσεις κατά την παραγωγή πρέπει να επισημαίνονται και να δικαιολογούνται.

Β. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ.

Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής που επισυνάπτεται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 6 περίπτ. 4 της παρούσας Απόφασης, διατυπώνεται ώστε να παρέχεται μια ικανοποιητική εικόνα της φύσεως των πραγματοποιουμένων εργασιών.

Για το λόγο αυτό, αυτή περιλαμβάνει τουλάχιστον :

- αναφορά των διαφόρων σταδίων παρασκευής, έτσι ώστε να μπορεί να γίνει μια εκτίμηση του αν οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή της φαρμακευτικής μορφής μπορεί να έχουν προκαλέσει κάποια δυσμενή αλλαγή στα συστατικά.

- στην περίπτωση συνεχούς παραγωγής, πλήρεις λεπτομέρειες ως προς τα μέτρα που λαμβάνονται για να εξασφαλισθεί η ομοιογένεια του τελικού προϊόντος,

- τη σύνθεση μιας πραγματικής παρτίδας παραγωγής, με ποσοτικά στοιχεία όλων των χρησιμοποιουμένων ουσιών, αν και οι ποσότητες των εκδόχων μπορούν να δηλώνονται κατά προσέγγιση στο βαθμό που αυτό επιβάλλεται από τη φαρμακευτική μορφή. Πρέπει επίσης να αναφέρεται οποιαδήποτε ουσία που εξαφανίζεται κατά την πορεία της παρασκευής όπως επίσης να επισημαίνεται και να αιτιολογείται κάθε τυχόν υπέρβαση δοσολογίας.

- αναφορά των σταδίων παραγωγής κατά τη διάρκεια των οποίων διενεργείται δειγματοληψία για τη διενέργεια ελέγχων κατά τη διάρκεια της παραγωγής, εφόσον αυτό, από τα υπόλοιπα στοιχεία του φακέλου, φαίνεται να είναι αναγκαίο για τον έλεγχο της ποιότητας του τελικού προϊόντος.

- πειραματικές μελέτες ως προς την εγκυρότητα της παραγωγικής διαδικασίας, εφόσον πρόκειται για μέθοδο παραγωγής που δεν είναι τυποποιημένη ή εφόσον αυτό κρίνεται ως βασικό λόγω του προϊόντος.

- στην περίπτωση στείρων προϊόντων, λεπτομέρειες για τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους αποστειρώσεως ή/και άσηπτες διαδικασίες.

Γ. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΩΝ ΥΛΩΝ.

1. Για τους σκοπούς της παρούσας παραγράφου, ώς «πρώτες ύλες» νοούνται όλα τα συστατικά του φαρμάκου και, εφόσον χρειάζεται, του περιέκτη του, οπως αναφέρεται στο σημείο Α.1ανωτέρω.

Στην περίπτωση:

- δραστικού συστατικού που δεν περιλαμβάνεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους ή

- δραστικού συστατικού που περιλαμβάνεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στην Ελληνική φαρμακοποιία, αλλά παρασκευάζεται με μέθοδο που ενδέχεται να καταλείπει προσμίξεις που δεν αναφέρονται στη μονογραφία της φαρμακοποιίας και επομένως η μονογραφία δεν παρέχει τη δυνατότητα επαρκούς ποιοτικού του ελέγχου, και το οποίο παράγεται από πρόσωπο διαφορετικό από τον αιτούντα, ο τελευταίος μπορεί να κανονίζει ώστε η λεπτομερής περιγραφή της μεθόδου παραγωγής, τα στοιχεία του ποιοτικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής και η μέθοδος διαπίστωσης της εγκυρότητας μεθόδου να παρέχονται στον ΕΟΦ από τον παραγωγό του δραστικού συστατικού. Στην περίπτωση αυτή, ο παραγωγός πρέπει εντούτοις να παρέχει στον αιτούντα όλα εκείνα τα στοιχεία που είναι αναγκαία ώστε ο αιτών να αναλάβει την ευθύνη για το φάρμακο. Ο παραγωγός πρέπει να δεσμεύεται γραπτώς απέναντι στον αιτούντα ότι θα εξασφαλίσει την ομοιογένεια των παρτίδων και δεν θα τροποποιήσει τη μέθοδο παραγωγής ή τις προδιαγραφές χωρίς να ενημερώσει τον αιτούντα. Για μια τέτοια αλλαγή, πρέπει να παρέχονται στον ΕΟΦ τα έγγραφα και στοιχεία που στηρίζουν την αίτηση αυτή.

Τα στοιχεία και τα έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 6 περ. 9 και 10 της παρούσας απόφασης, περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα των ελέγχων συμπεριλαμβανομένων των αναλύσεων παρτίδων, ιδίως για τα δραστικά συστατικά, ως πρός τον ποιοτικό έλεγχο όλων των χρησιμοποιουμένων συστατικών. Υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες διατάξεις:

1.1. Πρώτες ύλες εγγεγραμμένες στις φαρμακοποιίες.

Οι μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας έχουν εφαρμογή σε όλες τις ουσίες που περιλαμβάνονται σε αυτή.

Όσον αφορά τις άλλες ουσίες ο ΕΟΦ απαιτεί την τήρηση της Ελληνικής φαρμακοποιίας για τα προϊόντα που παρασκευάζονται στην Ελλάδα.

Τα συστατικά που πληρούν τις απαιτήσεις της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή της Ελληνικής φαρμακοποιίας, ή της φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους θεωρούνται ότι πληρούν επαρκώς τις διατάξεις του άρθρου 6 περ. 9 της παρούσας Απόφασης. Στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των αναλυτικών μεθόδων μπορεί να αντικατασταθεί με λεπτομερή παραπομπή στην υπόψη φαρμακοποιία.

Εν τούτοις, όταν μια πρώτη ύλη εγγεγραμμένη στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στην Ελληνική φαρμακοποιία έχει παραχθεί με μέθοδο που μπορεί να αφήνει προσμίξεις που δεν ελέγχονται στη μονογραφία της φαρμακοποιίας τότε οι προσμίξεις αυτές πρέπει να επισημαίνονται και να δηλώνεται το μέγιστο ανεκτό όριό τους ενώ θα πρέπει να περιγράφεται και κατάλληλη μέθοδος αναλύσεως.

Οι χρωστικές πρέπει σε κάθε περίπτωση να πληρούν τις απαιτήσεις της Υπουργικής Απόφασης Α6α/9392/91/92 (Β΄ 233).

Στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, πρέπει να δηλώνονται οι έλεγχοι ρουτίνας που εκτελούνται σε κάθε παρτίδα πρώτων υλών. Εάν χρησιμοποιούνται έλεγχοι διαφορετικοί από εκείνους που αναφέρονται στην φαρμακοποιία, τότε πρέπει να παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι οι πρώτες ύλες πληρούν τις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας αυτής.

Στις περιπτώσεις όπου κάποια προδιαγραφή που περιέχεται σε μονογραφία της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή της Ελληνικής φαρμακοποιίας ενδέχεται να είναι ανεπαρκής για τη διασφάλιση της ποιότητας της ουσίας, ο ΕΟΦ ζητάει καταλληλότερες προδιαγραφές από τον υπεύθυνο για την κυκλοφορία του προϊόντος.

Ο ΕΟΦ ενημερώνει γι' αυτό την επιτροπή της Ελληνικής φαρμακοποιίας. Ο υπεύθυνος για την κυκλοφορία του προϊόντος παρέχει στον ΕΟΦ κάθε σχετική πληροφορία για την υποτιθέμενη ανεπάρκεια και τις πρόσθετες αιτηθείσες προδιαγραφές.

Στην περίπτωση που μια πρώτη ύλη δεν περιλαμβάνεται ούτε στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ούτε στην Ελληνική φαρμακοποιία, μπορεί να γίνει αποδεκτή η παραπομπή σε μονογραφία φαρμακοποιίας τρίτης χώρας. Στην περίπτωση αυτή, ο αιτών υποβάλλει αντίγραφο της μονογραφίας συνοδευόμενο, εφόσον απαιτείται, από κείμενο για την εγκυρότητα των μεθόδων ελέγχου που περιέχονται στη μονογραφία και, κατά περίπτωση από σχετική μετάφραση.

1.2 Πρώτες ύλες που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία.

Συστατικά που δεν περιλαμβάνονται σε καμμία φαρμακοποιία περιγράφονται με τη μορφή μονογραφίας που ανταποκρίνεται στους ακόλουθους τίτλους.

α. η ονομασία της ουσίας, σύμφωνη με τις απαιτήσεις του σημείου Α.2 ανωτέρω, συμπληρώνεται από τυχόν εμπορικά ή επιστημονικά συνώνυμα.

β. ο ορισμός της ουσίας, διατυπωμένος κατά τρόπο ανάλογο με εκείνο που χρησιμοποιείται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία, συνοδεύεται από τυχόν αναγκαίες επεξηγηματικές πληροφορίες, ιδιαίτερα όσον αφορά τη μοριακή δομή, εφόσον χρειάζεται, ενώ πρέπει να συνοδεύεται με κατάλληλη περιγραφή της μεθόδου συνθέσεως. Προκειμένου για ουσίες που μπορούν να περιγραφούν μόνο με τη μέθοδο παραγωγής τους, η περιγραφή πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερής ώστε να χαρακτηρίζει μια ουσία η οποία να είναι σταθερή τόσο ως προς τη σύστασή της όσο και ως προς τις δράσεις της.

γ. οι μέθοδοι καθορισμού της ταυτοποίησης μπορούν να περιγράφονται με τη μορφή πλήρων τεχνικών όπως αυτές χρησιμοποιούνται για την παραγωγή της ουσίας και με τη μορφή ελέγχων που πρέπει να διενεργούνται εν είδη ρουτίνας.

δ. οι έλεγχοι καθαρότητας περιγράφονται σε συνάρτηση με το σύνολο των προβλεπομένων προσμίξεων, ιδίως εκείνων που μπορεί να έχουν κάποιο επιβλαβές αποτέλεσμα και εφόσον είναι αναγκαίο, εκείνων που, λαμβανομένου υπόψη του φαρμακευτικού συνδυασμού των ουσιών που αποτελούν αντικείμενο της αιτήσεως, θα μπορούσαν να επηρεάσουν δυσμενώς τη σταθερότητα του φαρμάκου ή να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα των αναλύσεων.

ε. ως προς τις σύνθετες ουσίες φυτικής ή ζωικής προελεύσεως, πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ της περιπτώσεως εκείνης στην οποία οι πολλαπλές φαρμακολογικές δράσεις καθιστούν αναγκαίο το χημικό, φυσικό ή βιολογικό έλεγχο των κυρίων συστατικών και της περιπτώσεως εκείνης ουσιών που περιέχουν μια ή περισσότερες δραστικές ομάδες με παρόμοια δραστικότητα, για τις οποίες μπορεί να γίνει αποδεκτή μια γενική μέθοδος ελέγχου,

ζ. όταν χρησιμοποιούνται ύλες ζωικής προελεύσεως, πρέπει να περιγράφονται μέτρα προοριζόμενα να διασφαλίζουν την απουσία παθογόνων ενδεχομένως παραγόντων.

η. παρέχονται οι τυχόν ειδικές προφυλάξεις που μπορεί να απαιτούνται κατά την αποθήκευση της πρώτης ύλης και, αν είναι αναγκαίο, η μέγιστη περίοδος αποθήκευσης πριν από τον επανέλεγχο.

1.3. Φυσικοχημικά χαρακτηριστικά που μπορούν να επηρεάσουν την βιοδιαθεσιμότητα.

Οι παρακάτω πληροφορίες για δραστικά συστατικά περιλαμβανόμενα ή μη στις φαρμακοποιίες παρέχονται ως μέρος της γενικής περιγραφής των δραστικών συστατικών αν η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου εξαρτάται από αυτές.

- κρυσταλλική μορφή και συντελεστές διαλυτότητας.
- μέγεθος σωματιδίων, κατά περίπτωση μετά από κονιοποίηση.
- κατάσταση από πλευράς ενυδατώσεως.
- συντελεστής κατανομής ελαίου/νερού. Ο ΕΟΦ μπορεί, να ζητήσει επίσης και τις τιμές pk/ph αν κρίνει ότι η πληροφορία αυτή είναι ουσιώδης.

Οι πρώτες τρείς περιπτώσεις δεν έχουν εφαρμογή σε ουσίες που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά σε διάλυμα.

2. Όπου, για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων, χρησιμοποιούνται υλικά όπως μικροοργανισμοί, ιστοί φυτικής ή ζωικής προελεύσεως, κύτταρα ή υγρά (συμπεριλαβανομένου και του αίματος) ανθρώπινης ή ζωικής προελεύσεως ή βιοτεχνολογικά κυτταρικά σκευάσματα, πρέπει να περιγράφεται και τεκμηριώνεται η προέλευση και το ιστορικό των πρώτων υλών.

Η περιγραφή των πρώτων υλών περιλαμβάνει τα στάδια παραγωγής, τις διαδικασίες καθαρισμού/αδρανοποιήσεως με στοιχεία για την εγκυρότητά τους και όλες τις διαδικασίες ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής που προορίζονται να εξασφαλίζουν την ποιότητα, ασφάλεια

και ομοιογένεια μεταξύ των παρτίδων του τελικού προϊόντος.

2.1. Όταν χρησιμοποιούνται τράπεζες κυττάρων, πρέπει να καταδεικνύεται ότι τα χαρακτηριστικά των κυττάρων παραμένουν αναλλοίωτα κατά την παραγωγή όσο και μετέπειτα.

2.2. Σπόροι, τράπεζες κυττάρων, αίμα ή ορός και άλλα υλικά βιολογικής προελεύσεως και, όπου είναι δυνατόν, τα αρχικά υλικά από τα οποία προέρχονται, εξετάζονται για τυχόν επείσακτους παράγοντες.

Αν η παρουσία ενδεχομένως παθογόνων επείσακτων παραγόντων είναι αναπόφευκτη, το υλικό χρησιμοποιείται μονο αν με την περαιτέρω κατεργασία εξασφαλίζεται η απομάκρυνση ή/και αδρανοποίησή τους και αυτό είναι επιβεβαιωμένο με έγκυρο τρόπο.

Δ. ΕΛΕΓΧΟΙ ΚΑΤΑ ΤΑ ΕΝΔΙΑΜΕΣΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με το άρθρο 6 περίπτ. 9 και 10 της παρούσας Απόφασης περιλαμβάνουν στοιχεία σχετικά με τους ελέγχους που μπορεί να διενεργούνται σε ενδιάμεσα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας, με σκοπό να διασφαλισθεί η ομοιομορφία των τεχνικών χαρακτηριστικών και της παραγωγικής διαδικασίας.

Οι έλεγχοι αυτοί είναι βασικοί για να ελέγχεται η συμφωνία του φαρμάκου με τη δεδομένη σύνθεση όταν, κατ' εξαίρεση, ο αιτών προτείνει αναλυτική μέθοδο για τον έλεγχο του τελικού προϊόντος η οποία δεν περιλαμβάνει ποσοστικό προσδιορισμό για όλα τα δραστικά συστατικά (ή για τα έκδοχα που υπόκεινται στις ίδιες απαιτήσεις με εκείνες των δραστικών συστατικών.

Το ίδιο ισχύει και όταν ο ποιοτικός έλεγχος του τελικού προϊόντος εξαρτάται άμεσα από τις δοκιμές που διενεργούνται κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας, ιδιαίτερα αν η ουσία καθορίζεται από τη μέθοδο παραγωγής της.

Ε. ΕΛΕΓΧΟΙ ΣΤΟ ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ

1. Για τον έλεγχο του τελικού προϊόντος, ως παρτίδα του τελικού προϊόντος νοείται το σύνολο των μονάδων μιας φαρμακευτικής μορφής που προέρχονται από την ίδια αρχική ποσότητα υλικού και έχουν υποβληθεί στην ίδια σειρά παρασκευαστικών ή/και αποστειρωτικών διεργασιών, ή στην περίπτωση συνεχούς παραγωγής, όλες οι μονάδες που έχουν παρασκευασθεί σε μια δεδομένη χρονική περίοδο.

Στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας παρατίθενται όλοι οι έλεγχοι που διενεργούνται σε συνήθη βάση σε κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος. Για τους ελέγχους που δεν αποτελούν ελέγχους ρουτίνας δηλώνεται η συχνότητα διενέργειάς τους. Δηλώνονται επίσης τα χρονικά όρια απελευθέρωσης της παρτίδας.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 6 σημεία 9 και10 της παρούσας Απόφασης περιλαμβάνουν στοιχεία σχετικά με τους ελέγχους στο τελικό προϊόν κατά την απελευθέρωσή του.Τα στοιχεία αυτά υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις.

Για όλα τα προϊόντα που ορίζονται σε αυτές, έχουν εφαρμογή οι διατάξεις των γενικών μονογραφιών της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή της Ελληνικής φαρμακοποιίας ή, εφόσον δεν υπάρχουν, της φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους.

Αν χρησιμοποιούνται διαδικασίες ελέγχων και όρια διάφορα από εκείνα που αναφέρονται στις γενικές μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή της Ελληνικής φαρμακοποιίας ή, εφόσον δεν υπάρχουν στην εθνική φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, πρέπει να παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι, αν το τελικό προϊόν εξεταζόταν σύμφωνα με τις μονογραφίες αυτές, θα πληρούσε τις ποιοτικές απαιτήσεις της υπόψη φαρμακοποιίας για τη συγκεκριμένη φαρμακευτική μορφή.

1.1. Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος.

Μεταξύ των ελέγχων για το τελικό προϊόν περιλαμβάνονται πάντοτε και ορισμένοι έλεγχοι των γενικών χαρακτηριστικών ενός προϊόντος. Οι έλεγχοι αυτοί, όποτε εφαρμόζονται πρέπει να συνδέουν τον έλεγχο των μέσων μαζών και των μεγίστων αποκλίσεων, τους μικροβιολογικούς, μηχανικούς ή φυσικούς ελέγχους, τα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά, τα φυσικά χαρακτηριστικά όπως η πυκνότητα, το ph, το δείκτη διαθλάσεως κλπ. Σε κάθε συγκεκριμένη περίπτωση και για καθένα από τα χαρακτηριστικά αυτά, πρέπει να καθορίζονται από τον αιτούντα πρότυπα και όρια ανοχής.

Οι πειραματικές συνθήκες, κατά περίπτωση , οι χρησιμοποιούμενες συσκευές και τα πρότυπα περιγράφονται λεπτομερώς εφόσον δεν αναφέρονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στην εθνική φαρμακοποιία των κρατών μελών. Το ίδιο ισχύει και στις περιπτώσεις όπου δεν έχουν εφαρμογή οι μέθοδοι που καθορίζονται από τις φαρμακοποιίες αυτές.

Περαιτέρω, οι στερεές φαρμακευτικές μορφές που χορηγούνται από το στόμα υποβάλλονται σε μελέτες in vitro ως πρός την απελευθέρωση και το ρυθμό διαλυτοποιήσεως του δραστικού συστατικού ή συστατικών. Οι μελέτες αυτές γίνονται επίσης και σε περιπτώσεις όπου η χορήγηση γίνεται με διαφορετικό τρόπο εφόσον κριθεί αναγκαίο από τον ΕΟΦ.

1..2. Ποιοτικός και ποσοτικός προσδιορισμός του ή των δραστικών συστατικών.

Η ταυτοποίηση και ο προσδιορισμός του ή των δραστικών συστατικών διενεργούνται, είτε σε αντιπροσωπευτικό δείγμα από την παρτίδα παραγωγής, είτε σε ένα αριθμό μονάδων δόσεως που αναλύονται ξεχωριστά.

Εκτός κι αν υφίσταται επαρκής αιτιολόγηση, η μέγιστη ανεκτή απόκλιση ως προς την περιεκτικότητα του τελικού προϊόντος σε δραστικό συστατικό είναι +5% κατά τη στιγμή της παραγωγής.

Ο παραγωγός με βάση τους ελέγχους σταθερότητας, πρέπει να προτείνει και να δικαιολογεί τα μέγιστα ανεκτά όρια ως πρός την περιεκτικότητα του τελικού προϊόντος σε δραστικό συστατικό μέχρι το τέλος της περιόδου του χρόνου ζωής που προτείνεται.

Σε ορισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα πολυπλόκων μειγμάτων, στις οποίες ο ποσοτικός προσδιορισμός των δραστικών συστατικών λόγω του μεγάλου αριθμού τους και της ύπαρξής τους σε πολύ μικρές ποσότητες, θα απαιτούσε λεπτές έρευνες που δύσκολα εφαρμόζονται σε παρτίδα παραγωγής, ο ποσοτικός προσδιορισμός ενός ή περισσοτέρων δραστικών συστατικών στο τελικό προϊόν μπορεί να παραληφθεί, με τη ρητή προϋπόθεση ότι διενεργούνται τέτοιοι προσδιορισμοί σε ενδιάμεσα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας.

Η παρέκκλιση αυτή δεν μπορεί να επεκταθεί στο χαρα-

κτηρισμό των συγκεκριμένων ουσιών. Η απλοποιημένη αυτή τεχνική συμπληρώνεται στην περίπτωση αυτή με μια μέθοδο ποσοτικής εκτιμήσεως που δίνει τη δυνατότητα στην αρμόδια αρχή να ελέγχει τη συμφωνία του φαρμάκου προς τις προδιαγραφές, αφού αυτό έχει διατεθεί στην αγορά.

Όταν οι φυσικοχημικές μέθοδοι είναι ανεπαρκείς για την παροχή επαρκών πληροφοριών για την ποιότητα του προϊόντος, τότε είναι αναγκαία η διενέργεια μιας in vivo ή in vitro βιολογικής δοκιμασίας. Όταν είναι δυνατόν, η δοκιμασία αυτή περιλαμβάνει υλικά αναφοράς και στατιστική ανάλυση που επιτρέπει τον υπολογισμό των ορίων εμπιστοσύνης. Όταν οι δοκιμασίες αυτές δεν μπορούν να εκτελεσθούν στο τελικό προϊόν, αυτές μπορούν να γίνουν σε ένα ενδιάμεσο στάδιο, όσο το δυνατόν προς το τέλος της παραγωγικής διαδικασίας.

Όταν, σύμφωνα με τα στοιχεία που παρέχονται στο σημείο Β΄, διαφαίνεται ότι κατά την παρασκευή του φαρμάκου εφαρμόζεται δοσολογική υπέρβαση σε ένα δραστικό συστατικό, η περιγραφή των μεθόδων ελέγχου του τελικού προϊόντος περιλαμβάνει, αν είναι δυνατόν, μια χημική και, αν απαιτείται μια τοξικοφαρμακολογική μελέτη των αλλαγών που υπέστη η ουσία αυτή και, ενδεχομένως, ταυτοποίηση ή/και ποσοτικό προσδιορισμό των προϊόντων αποσυνδέσεως.

1.3. Ποιοτικός και ποσοτικός προσδιορισμός των εκδόχων.

Εφόσον αυτό είναι αναγκαίο, το ή τα έκδοχα υποβάλλονται, τουλάχιστον σε ποιοτικό έλεγχο.

Η διαδικασία του ελέγχου που προτείνεται για τη ταυτοποίηση των χρωστικών πρέπει να παρέχει τη δυνατότητα επιβεβαίωσης ότι αυτές περιλαμβάνονται στο παράρτημα της Υπουργικής απόφασης Α6α/9392/91/92 (Β΄233).

Όσον αφορά τα συντηρητικά είναι υποχρεωτική η διενέργεια ελέγχου ως πρός το ανώτατο και κατώτατο όριό τους ενώ για τα υπόλοιπα συστατικά των εκδόχων που μπορούν να επιδράσουν δυσμενώς στις λειτουργίες του οργανισμού είναι υποχρεωτική η διενέργεια ελέγχου ως προς το ανώτατο όριό τους. Επίσης είναι υποχρεωτική η διενέργεια ελέγχου ως προς το ανώτατο και κατώτατο όριο για κάθε έκδοχο που μπορεί να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα μιας δραστικής ουσίας, εκτός κι αν η βιοδιαθεσιμότητα διασφαλίζεται από άλλους ενδεδειγμένους ελέγχους.

1.4. Έλεγχος ασφαλείας.

Εκτός από τους τοξικοφαρμακολογικούς ελέγχους που υποβάλλονται με την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, στο φάκελο αναλύσεων περιλαμβάνονται και έλεγχοι ασφαλείας, όπως έλεγχος στειρότητας, βακτηριακής ενδοτοξίνης, πυρετογόνων και τοπικής ανοχής σε ζώα, εφόσον οι έλεγχοι αυτοί πρέπει να εκτελούνται ως έλεγχοι ρουτίνας για τον έλεγχο της ποιότητας του προϊόντος.

Ζ΄ ΕΛΕΓΧΟΙ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 6 της παρούσας απόφασης υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις.

Πρέπει να δίνεται περιγραφή των μελετών με τις οποίες προσδιορίσθηκαν ο χρόνος ζωής, οι προτεινόμενες συνθήκες διατηρήσεως και οι προδιαγραφές στο τέλος του χρόνου ζωής που προτείνονται από τον αιτούντα.

Σε περίπτωση φαρμακούχων προμειγμάτων ζωοτροφών, πρέπει να δίδονται επίσης πληροφορίες για το χρόνο ζωής των ζωοτροφών που παρασκευάζονται με τα προμείγματα αυτά, σύμφωνα με τις παρεχόμενες οδηγίες χρήσεως.

Όταν ένα τελικό προϊόν πρέπει να ανασυσταθεί πριν να χορηγηθεί πρέπει να παρέχονται στοιχεία για τον προτεινόμενο χρόνο ζωής του ανασυστημένου προϊόντος, υποστηριζόμενα και από σχετικά δεδομένα σταθερότητας.

Στην περίπτωση φιαλιδίων πολλών δόσεων, πρέπει να υποβάλλονται στοιχεία ως προς τη σταθερότητα που να δικαιολογούν το χρόνο ζωής του φαρμάκου που παραμένει στο φιαλίδιο μετά το άνοιγμα.

Όταν ένα τελικό προϊόν ενδέχεται να δημιουργήσει προϊόντα αποσυνθέσεως, ο αιτών πρέπει να τα δηλώνει και να υποδεικνύει μεθόδους χαρακτηρισμού και μεθόδους ελέγχου.

Τα συμπεράσματα πρέπει να περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα των αναλύσεων που δικαιολογούν τον προτεινόμενο χρόνο ζωής στις συνιστώμενες συνθήκες διατηρήσεως και τις προδιαγραφές του τελικού προϊόντος στο τέλος του χρόνου ζωής του τελικού προϊόντος κάτω από τις συνιστώμενες αυτές συνθήκες διατηρήσεως.

Πρέπει να υποδεικνύεται το μέγιστο ανεκτό επίπεδο προϊόντων αποσυνθέσεως στο τέλος του χρόνου ζωής.

Οποτεδήποτε θεωρείται ως υπαρκτός ο κίνδυνος αλληλεπιδράσεως μεταξύ προϊόντος και περιέκτη, υποβάλλεται μελέτη σχετική με την αλληλεπίδραση προϊόντος και περιέκτη, ιδιαίτερα δε αν πρόκειται για ενέσιμα προϊόντα ή αερολύματα εσωτερικής χρήσεως.

ΜΕΡΟΣ 3

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΤΑ ΚΑΤΑΛΟΙΠΑ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με το άρθρο 6 της παρούσας απόφασης υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις:

Οι δοκιμές να διενεργούνται σύμφωνα με τις διατάξεις περί ορθής εργαστηριακής πρακτικής που θεσπίζονται από την Υπ. απόφαση 313314/1994 (Β΄52).

Α. Δοκιμασίες για την ασφάλεια

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

ΕΚΤΕΛΕΣΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ

Ι. Εισαγωγή.

Η τεκμηρίωση ως προς την ασφάλεια πρέπει να εμφαίνει:

1. την πιθανή τοξικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου και κάθε επικίνδυνο ή ανεπιθύμητο αποτέλεσμα που μπορεί να επέλθει υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσεως στα ζώα. Τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να εκτιμώνται σε συνδυασμό με τη βαρύτητα της προκύπτουσας παθολογικής καταστάσεως.

2. τα πιθανά επιβλαβή αποτελέσματα στον άνθρωπο από κατάλοιπα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή ουσίας σε τρόφιμα που λαμβάνονται από ζώα υποβληθέντα σε θεραπευτική αγωγή και τις δυσκολίες που μπορεί να δημιουργήσουν αυτά στη βιομηχανική επεξεργασία των τροφίμων.

3. τους πιθανούς κινδύνους που μπορεί να προκύψουν από την έκθεση του ανθρώπου στο φάρμακο, π.χ. κατά τη χορήγησή του στα ζώα.

4. τους πιθανούς κινδύνους για το περιβάλλον που προκύπτουν από τη χρήση του φαρμάκου.

Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να είναι αξιόπιστα και γενικεύσιμα. Εφόσον ενδείκνυται, κατά την εκπόνηση των πειραματικών μεθόδων και την εκτίμηση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιούνται μαθηματικές και στατιστικές διαδικασίες.

Επιπλέον, στους κλινικούς πρέπει να παρέχονται πληροφορίες ως προς τις θεραπευτικές δυνατότητες του φαρμάκου και τους κινδύνους που είναι συνυφασμένοι με τη χρήση του.

Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να απαιτείται ο έλεγχος των μεταβολιτών της μητρικής ενώσεως εφόσον αυτοί παρουσιάζουν σημασία ως κατάλοιπα.

Όταν κάποιο έκδοχο χρησιμοποιείται για πρώτη φορά στο φαρμακευτικό τομέα, αυτό πρέπει να θεωρείται ως δραστικό συστατικό.

2. Φαρμακολογία.

Φαρμακοδυναμική νοείται η μελέτη των μεταβολών που προκαλούνται από το φάρμακο στις λειτουργίες των οργάνων, είτε αυτές είναι φυσιολογικές είτε πειραματικώς τροποποιημένες.

Με τον όρο φαρμακοκινητική νοείται η μελέτη της τύχης των ουσιών στον οργανισμό και καλύπτει τη μελέτη απορρόφησης, κατανομής, βιομετασχηματισμού (ή μεταβολισμού) και απέκρισης της ουσίας ή/και των μεταβολιτών της.

Συνεπώς, της τεκμηριώσεως ασφαλείας, θα προηγούνται πάντοτε στοιχεία λεπτομερή για φαρμακολογικές έρευνες που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα και κάθε σχετική πληροφορία προερχόμενη από κλινικές μελέτες στο ζώο προορισμού.

3. Τοξικολογία.

3.1. Τοξικολογία σε εφάπαξ χορήγηση.

Οι μελέτες τοξικότητας σε εφάπαξ χορήγηση μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προβλεφθούν:

- τα πιθανά αποτελέσματα από οξεία υπέρβαση δοσολογίας στο ζώο προορισμού.
- τα πιθανά αποτελέσματα από τυχαία χορήγηση στον άνθρωπο.
- οι δόσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν επωφελώς στις μελέτες
επανειλημμένης χορηγήσεως.

Οι μελέτες τοξικότητας σε εφάπαξ χορήγηση θα πρέπει να καταδεικνύουν τα αποτελέσματα οξείας τοξικότητας της ουσίας και τη
χρονική πορεία εμφάνισης και υποχώρησης.

Οι μελέτες αυτές πρέπει να πραγματοποιούνται κανονικά σε δύο τουλάχιστον είδη θηλαστικών. Το ένα είδος θηλαστικού μπορεί να αντικαθίσταται, αν χρειάζεται από ένα ζώο για το οποίο και προορίζεται το φάρμακο. Κανονικά πρέπει να μελετώνται δύο τουλάχιστον διαφορετικές οδοί χορηγήσεως. Η μία από αυτές μπορεί να είναι η ίδια ή παρόμοια με εκείνη που προτείνεται για το ζώο προορισμού. Εάν ο χρήστης του φαρμάκου υπάρχει ενδεχόμενο να εκτεθεί σε σημαντικό βαθμό σε αυτό, π.χ. με εισπνοή ή δερματική επαφή, θα πρέπει να μελετώνται και αυτές οι οδοί.

Για να μειωθεί ο αριθμός και η δοκιμασία που υφίστανται τα χρησιμοποιούμενα ζώα, αναπτύσσονται συνεχώς νέα πρωτόκολλα για τον έλεγχο της τοξικότητας σε εφάπαξ χορήγηση. Οι μελέτες που πραγματοποιούνται με βάση τις νέες αυτές διαδικασίες εφόσον αυτές θεωρούνται έγκυρες είναι αποδεκτές , όπως επίσης και οι μελέτες που πραγματοποιούνται με διεθνώς καθιερωμένες αναγνωρισμένες κατευθυντήριες οδηγίες.

3.2. Τοξικότητα σε επανειλημμένη χορήγηση.

Οι δοκιμές τοξικότητας σε επανειλημμένη χορήγηση προορίζονται να καταδείξουν τυχόν φυσιολογικές ή/και παθολογικές μεταβολές που προκαλούνται από επανειλημμένη χορήγηση της δραστικής ουσίας ή συνδυασμού δραστικών ουσιών υπό εξέταση και να προσδιορίσουν τον τρόπο με τον οποίο οι αλλαγές αυτές σχετίζονται με τη δοσολογία.

Στη περίπτωση ουσιών ή φαρμάκων που προορίζονται αποκλειστικά για χρήση σε ζώα τα οποία δεν παράγουν τρόφιμα για ανθρώπινη κατανάλωση, κανονικά είναι αρκετή μια μελέτη τοξικότητας σε επανειλημμένη χορήγηση σε ένα είδος πειραματοζώου.

Η μελέτη αυτή μπορεί να αντικαθίσταται με μελέτη πραγματοποιούμενη στο ζώο για το οποίο προορίζεται η ουσία. Η συχνότητα και η οδός χορήγησης όπως και η διάρκεια της μελέτης θα πρέπει να επιλέγονται σε συνάρτηση με τις προτεινόμενες συνθήκες κλινικής χρήσεως. Ο ερευνητής πρέπει να δικαιολογεί την έκταση και τη διάρκεια των δοκιμασιών και των επιλεγομένων δοσολογιών.

Στη περίπτωση ουσιών ή φαρμάκων που προορίζονται για χρήση σε ζώα παραγωγικά, η μελέτη θα πρέπει να διεξάγεται σε δύο τουλάχιστον είδη, ένα από τα οποία θα πρέπει να μην είναι τρωκτικό. Ο ερευνητής δικαιολογεί την επιλογή των ειδών σε συνάρτηση με τις διαθέσιμες γνώσεις για το μεταβολισμό του προϊόντος στα ζώα και στον άνθρωπο. Η εξεταζόμενη ουσία χορηγείται από το στόμα. Η διάρκεια της δοκιμής είναι τουλάχιστον 90 ημέρες. Ο ερευνητής δηλώνει σαφώς και αιτιολογεί τη μέθοδο και τη συχνότητα χορηγήσεως όπως επίσης και τη διάρκεια των δοκιμασιών.

Η μεγίστη δόση πρέπει κανονικά να επιλέγεται με τρόπο ώστε να επιφέρει την εμφάνιση νοσηρών αποτελεσμάτων. Η κατώτερη δόση δεν θα πρέπει να προκαλεί οποιαδήποτε ένδειξη τοξικότητας.

Η αξιολόγηση των τοξικών αποτελεσμάτων βασίζεται στη παρατήρηση της συμπεριφοράς, της αναπτύξεως, των αιματολογικών χαρακτηριστικών και των λειτουργικών δοκιμασιών, ιδιαίτερα εκείνων που σχετίζονται με τα απεκκριτικά όργανα, όπως επίσης και σε εκθέσεις νεκροψίας που συνοδεύονται από ιστολογικά δεδομένα. Η επιλογή και το εύρος κάθε ομάδας δοκιμών εξαρτάται από το είδος του χρησιμοποιουμένου ζώου και από το επίπεδο της τρέχουσας επιστημονικής γνώσεως.

Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ουσιών που έχουν διερευνηθεί με βάση τις διατάξεις της παρούσας απόφασης οι δοκιμασίες επανειλημμένης χορηγήσεως μπορούν, εκτός αν οι δοκιμασίες τοξικότητας έχουν καταδείξει ενίσχυση τοξικότητας ή νέα τοξικά φαινόμενα, να τροποποιηθούν κατάλληλα από τον ερευνητή ο οποίος και αιτιολογεί τις τροποποιήσεις αυτές.

3.3. Ανοχή στο ζώο προορισμού.

Πρέπει να παρέχονται λεπτομερή στοιχεία για κάθε ένδειξη δυσανεξίας που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια μελετών στο ζώο προορισμού σε συμφωνία με τις απαιτήσεις του μέρους 4 κεφ. Ι' τμήμα Β'. Οι εν λόγω μελέτες, οι δόσεις στις οποίες παρατηρήθηκε δυσανεξία και τα είδη και οι ράτσες των ζώων θα πρέπει να ταυτοποιούνται. Πρέπει επίσης να περιγράφεται λεπτομερώς και κάθε μη αναμενομένη φυσιολογική μεταβολή.

3.4. Τοξικότητα στο επίπεδο της αναπαραγωγής συμπεριλαμβανομένης και της τερατογένεσης.

3.4.1. Μελέτη των αποτελεσμάτων στην αναπαραγωγή.

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να ταυτοποιήσει πιθανές μεταβολές στην αναπαραγωγική λειτουργία αρρένων ή θηλέων ή επιβλαβείς επιδράσεις στους απογόνους οι οποίες προκαλούνται από τη χορήγηση του υπό μελέτη φαρμάκου ή ουσίας.

Στη περίπτωση ουσιών ή φαρμάκων που προορίζονται για παραγωγικά ζώα, η μελέτη των αποτελεσμάτων στην αναπαραγωγή πρέπει να πραγματοποιείται σε ένα τουλάχιστον είδος και σε δύο γενεές, συνήθως ενός τρωκτικού. Η ουσία ή το προϊόν, που είναι υπό μελέτη, χορηγείται σε άρρενα και θήλεα σε κατάλληλο χρόνο πριν από την συνεύρεση. Η χορήγηση συνεχίζεται μέχρι τον απογαλακτισμό της γενεάς F2. Χρησιμοποιούνται τρία τουλάχιστον επίπεδα δόσεως. Η μεγίστη δόση επιλέγεται έτσι ώστε να επιφέρει εμφανή επιβλαβή αποτελέσματα. Η κατώτερη δόση δεν θα πρέπει να παράγει οποιαδήποτε ένδειξη τοξικότητας.

Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων στην αναπαραγωγή βασίζεται στη γονιμότητα, στην κύηση και στη μητρική συμπεριφορά. Στα ζώα της γενεάς F1 παρατηρείται ο απογαλακτισμός, η αύξηση και η ανάπτυξη από τη σύλληψη μέχρι την ωριμότητα. Στα ζώα της γενεάς F2 παρατηρείται η ανάπτυξη μέχρι τον απογαλακτισμό.

3.4.2. Μελέτη των εμβρυοτοξικών αποτελεσμάτων συμπεριλαμβανομένης και της τερατογένεσης.

Σε περίπτωση ουσιών ή φαρμάκων που προορίζονται για χρήση σε ζώα από τα οποία λαμβάνονται τρόφιμα για τον άνθρωπο, θα πρέπει να εκτελούνται μελέτες των εμβρυοτοξικών δράσεων, συμπεριλαμβανομένης και της τερατογεννητικότητας. Οι μελέτες αυτές εκτελούνται σε δύο τουλάχιστον είδη θηλαστικών, συνήθως ένα τρωκτικό και ένα κουνέλι. Οι λεπτομέρειες της δοκιμασίας (αριθμός ζώων, δόσεις, χρόνος χορήγησης και κριτήρια αξιολόγησης των αποτελεσμάτων) εξαρτώνται από την κατάσταση των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο στον οποίο πραγματοποιήθηκε η χορήγηση και από το επίπεδο στατιστικής αξιοπιστίας την οποία επιτυγχάνουν τα αποτελέσματα.

Η μελέτη του τρωκτικού πρέπει να συνδυάζεται με τη μελέτη των δράσεων επι της αναπαραγωγικής λειτουργίας.

Σε περίπτωση ουσιών ή φαρμάκων που δεν προσδιορίζονται για χρήση σε ζώα από τα οποία λαμβάνονται τρόφιμα για τον άνθρωπο, απαιτείται μια μελέτη των εμβρυοτοξικών δράσεων, συμπεριλαμβανομένης και της τερατογεννητικότητας, σε τουλάχιστον ένα είδος, το οποίο μπορεί να είναι το ζώο προορισμού, αν το προϊόν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε ζώα τα οποία μπορεί να χρησιμοποιηθούν για εκτροφή.

3.5 Μεταλλαξιογένεση.

Οι δοκιμές μεταλλαξιογέννεσης αποσκοπούν στην εκτίμηση της δυνατότητας των ουσιών να προκαλέσουν μεταβιβάσιμες μεταβολές στο γενετικό υλικό των κυττάρων.

Κάθε νέα ουσία που προορίζεται να χρησιμοποιηθεί σε κτηνιατρικά φάρμακα πρέπει να αξιολογείται ως προς τις μεταλλαξιογόνες ιδιότητες.

Ο αριθμός και ο τύπος των δοκιμών όπως και τα κριτήρια αξιολογήσεως των αποτελεσμάτων εξαρτώνται από το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά την υποβολή της αιτήσεως.

3.6 Καρκινογένεση.

Μακροπρόθεσμες μελέτες καρκινογένεσης σε ζώα απαιτούνται συνήθως για ουσίες στις οποίες εκτίθενται άνθρωποι και οι οποίες:

- έχουν στενή χημική συγγένεια με γνωστά καρκινογόνα.
- κατά τη διάρκεια των δοκιμών μεταλλαξιογένεσης έδωσαν αποτελέσματα που αφήνουν υπόνοιες για ενδεχόμενα καρκινογόνα αποτελέσματα.
- εμφάνισαν ύποπτες εκδηλώσεις κατά τις δοκιμές τοξικότητας.

Κατά το σχεδιασμό των μελετών καρκινογένεσης και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τους λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο της κατάθεσης της αιτήσεως.

3.7 Εξαιρέσεις.

Όταν ένα φάρμακο προορίζεται για τοπική χρήση, στο είδος προορισμού ερευνάται και η απορρόφηση από τον οργανισμό. Αν αποδειχθεί ότι η απορρόφηση είναι αμελητέα, οι δοκιμές τοξικότητας σε επανειλημμένη χορήγηση, οι δοκιμές τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή και οι δοκιμές καρκινογένεσης μπορούν να παραλειφθούν, εκτός και αν:

- με βάση τις συνιστώμενες συνθήκες χρήσεως, πρέπει να αναμένεται κατάποση του φαρμάκου από το ζώο.

ή

- το φάρμακο μπορεί να περάσει σε βρώσιμο προϊόν προερχόμενο από το υπό θεραπεία ζώο (ενδομαστικά προϊόντα).

4. Αλλες απαιτήσεις.

4.1. Ανοσοτοξικότητα.

Εφόσον τα αποτελέσματα που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια των μελετών επανειλημμένης χορήγησης σε ζώα περιλαμβάνουν συγκεκριμένες μεταβολές στα βάρη ή/και ιστολογικές μεταβολές λεμφοειδών οργάνων και αλλαγές στην κυτταρική κατάσταση λεμφοειδών ιστών, του μυελού των οστών ή των περιφερειακών λευκοκυττάρων, ο ερευνητής πρέπει να εξετάσει την ανάγκη για πρόσθετες μελέτες των αποτελεσμάτων του προϊόντος στο ανοσοποιητικό σύστημα.

Κατά το σχεδιασμό των μελετών αυτών κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο κατάθεσης της αιτήσεως.

4.2 Μικροβιολογικές ιδιότητες των καταλοίπων.

4.2.1. Πιθανά αποτελέσματα στην εντερική χλωρίδα του ανθρώπου.

Οι μικροβιολογικοί κίνδυνοι που παρουσιάζουν κατάλοιπα αντιμικροβιακών ενώσεων για την εντερική χλωρίδα των ανθρώπων ερευνώνται σύμφωνα με το επίπεδο επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως.

4.2.2. Πιθανά αποτελέσματα στους μικροοργανισμούς που χρησιμοποιούνται για βιομηχανικές επεξεργασίες τροφίμων.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να είναι αναγκαίο να πραγματοποιηθούν δοκιμές για να διαπιστωθεί αν τα κατάλοιπα προκαλούν δυσκολίες που επηρεάζουν τεχνολογικές διαδικασίες στη βιομηχανική επεξεργασία τροφίμων.

4.3 Παρατηρήσεις σε ανθρώπους.

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες ως προς το εάν τα συστατικά του κτηνιατρικού φαρμάκου χρησιμοποιούνται ως φάρμακα στη θεραπεία των ανθρώπων. Εάν πράγματι συμβαίνει κάτι τέτοιο, θα πρέπει να γίνεται μια έκθε-

ση για όλα τα παρατηρηθέντα αποτελέσματα (συμπεριλαμβανομένων και των ανεπιθυμήτων ενεργειών) στους ανθρώπους και για την αιτία τους, στο βαθμό που μπορεί να είναι σημαντικά για την αξιολόγηση του κτηνιατρικού φαρμάκου, υπό το φώς ενδεχομένως πειραματικών αποτελεσμάτων βιβλιογραφικών κειμένων. Αν συστατικά των κτηνιατρικών φαρμάκων αυτά τα ίδια δεν χρησιμοποιούνται ή δεν χρησιμοποιούνται πλέον ως φάρμακα για θεραπεία των ανθρώπων πρέπει να αναφέρονται οι λόγοι.

5. Οικοτοξικότητα.

5.1. Σκοπός της μελέτης της οικοτοξικότητας ενός κτηνιατρικού φαρμάκου είναι να εκτιμηθούν οι πιθανές βλαβερές επιδράσεις που μπορεί να έχει η χρήση του προϊόντος στο περιβάλλον και να ερευνηθούν τυχόν μέτρα προφυλάξεως που μπορεί να χρειάζονται για την ελάττωση των κινδύνων αυτών.

5.2 Η εκτίμηση της οικοτοξικότητας είναι υποχρεωτική για κάθε αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για κτηνιατρικό φάρμακο, εκτός από απαιτήσεις που υποβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 6 περ. 10α τής παρούσας Υπ. απόφασης .

5.3 Η εκτίμηση αυτή διενεργείται κανονικά σε δύο φάσεις.

Στη πρώτη φάση, ο ερευνητής εκτιμά τον πιθανό βαθμό έκθεσης του προϊόντος, των.δραστικών του συστατικών ή των μεταβολιτών τους στο περιβάλλον, λαμβάνοντας υπόψη:

- το είδος του προορισμού και το προτεινόμενο υπόδειγμα χρήσεως (π.χ. μαζική θεραπευτική αγωγή ή εξατομικευμένη χορήγηση)
- τη μέθοδο χορηγήσεως, ιδιαίτερο τον πιθανό βαθμό κατά τον οποίο το προϊόν εισέρχεται απευθείας στο οικοσύστημα,
- την πιθανή απέκκριση του προϊόντος, των δραστικών του συστατικών ή των μεταβολιτών τους στο περιβάλλον από τα υποστώντα θεραπευτική αγωγή ζώα, όπως και την παρατεινόμενη παραμονή των απεκκρίσεων αυτών,
- την καταστροφή των μη χρησιμοποιουμένων προϊόντων ή των υπολειμμάτων.

5.4. Σε μια δεύτερη φάση, λαμβάνοντας υπόψη την έκταση της έκθεσης του προϊόντος στο περιβάλλον και τις διαθέσιμες πληροφορίες για τις φυσικές/χημικές, φαρμακολογικές ή/και τοξικολογικές ιδιότητες της ενώσεως που έχουν συλλεγεί κατά τη διεξαγωγή άλλων ελέγχων και δοκιμασιών που απαιτούνται από την παρούσα απόφαση, ο ερευνητής εξετάζει αν απαιτείται η περαιτέρω ειδική διερεύνηση των αποτελεσμάτων του προϊόντος σε συγκεκριμένα οικοσυστήματα.

5.5. Κατά περίπτωση, περαιτέρω έρευνες μπορεί να απαιτούνται για:

- την τύχη και τη συμπεριφορά στο έδαφος,
- την τύχη και τη συμπεριφορά στο νερό και στον αέρα,
- τα αποτελέσματα στους υδρόβιους οργανισμούς,
- τα αποτελέσματα σε άλλους ζωικούς οργανισμούς εκτός των ειδών για τα οποία προορίζονται.

Οι περαιτέρω έρευνες πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τα πρωτόκολλα δοκιμασιών που παρατίθενται στο παράρτημα V.Π.Δ. 329/83 (Α΄ 118 και 140), όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την Υ.Α. ΑΧΣ 480/93 (Β΄ 539) και όπου το τελικό σημείο δεν καλύπτεται επαρκώς από αυτά, σύμφωνα με άλλα διεθνώς ανεγνωρισμένα πρωτόκολλα για το κτηνιατρικό φάρμακο ή / και το ή τα δραστικά του συστατικά ή / και τους απεκρινόμενους μεταβολίτες κατά περίπτωση. Ο αριθμός και οι τύποι δοκιμών και τα κριτήρια για την αξιολόγησή τους εξαρτώνται από το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΩΝ

Όπως σε κάθε επιστημονική εργασία, ο φάκελος των δοκιμών ασφαλείας περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

1. Μια εισαγωγή με την οποία να τίθεται το θέμα, συνοδευομένη από κάθε χρήσιμη βιβλιογραφική παραπομπή.

2. Λεπτομερή περιγραφή της υπό μελέτη ουσίας που να περιλαμβάνει:

- την κοινή διεθνή ονομασία,
- τις διεθνείς μονάδες (ονοματολογία κατά IUPAC) ,
- την ονομασία κατά CAS,
- τη θεραπευτική και φαρμακολογική ταξινόμηση,
- συνώνυμα και συντμήσεις,
- το συντακτικό τύπο,
- το μοριακό τύπο,
- το μοριακό βάρος,
- το βαθμό καθαρότητας,
- ποιοτική και ποσοτική σύσταση των προσμίξεων,
- περιγραφή των φυσικών ιδιοτήτων,
- το σημείο τήξεως,
- το σημείο ζέσεως,
- την τάση ατμών,
- τη διαλυτότητα σε νερό και σε οργανικούς διαλύτες εκφρασμένη σε g/l, με ένδειξη της θερμοκρασίας,
- την πυκνότητα,
- τα φάσματα διαθλάσεως, περιστροφής κλπ.

3. Λεπτομερές πειραματικό πρωτόκολλο στο οποίο να αιτιολογείται τυχόν παράλειψη από τις προβλεπόμενες ανωτέρω δοκιμές, περιγραφή των χρησιμοποιουμένων μεθόδων, συσκευών και υλικών, λεπτομέρειες για το είδος, τη φυλή ή το γένος των ζώων, και αν είναι δυνατόν, τον αριθμό τους και τις συνθήκες διαβιώσεως και διατροφής τους, αναφέροντας μεταξύ άλλων και αν είναι απηλλαγμένα από ειδικά παθογόνα (SPF).

4. Όλα τα ληφθέντα αποτελέσματα ευνοϊκά ή μη. Τα αρχικά δεδομένα πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να μπορούν τα αποτελέσματα να αξιολογηθούν επισταμένως ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από τον συγγραφέα. Εν είδη επεξηγήσεως, τα αποτελέσματα μπορούν να συνοδεύονται και από απεικονίσεις.

5. Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όπου αυτό απαιτείται από τον προγραμματισμό των δοκιμών, και τις λαμβανόμενες αποκλίσεις.

6. Αντικειμενική εξέταση των λαμβανομένων αποτελεσμάτων για την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς την ασφάλεια της ουσίας, το περιθώριο ασφαλείας στο εξεταζόμενο ζώο και στο ζώο προορισμού και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες την περίοδο εφαρμογής της, τα επίπεδα της δραστικής δόσεως και τυχόν ασυμβατότητες.

7. Λεπτομερή περιγραφή και επισταμένη εξέταση των αποτελεσμάτων της μελέτης για την ασφάλεια των καταλοίπων στα τρόφιμα και των επιπτώσεών της στην εκτίμηση των πιθανών κινδύνων που παρουσιάζουν τα κατάλοιπα για τον άνθρωπο. Η εξέταση αυτή πρέπει να συνοδεύεται από προτάσεις ώστε να διασφαλισθεί ότι κά-

θε κίνδυνος για τον άνθρωπο εξαλείφεται με την εφαρμογή διεθνώς αναγνωρισμένων κριτηρίων αξιολογήσεως, (π.χ.: δόση χωρίς επίδραση στο ζώο, προτάσεις για επιλογή συντελεστή ασφαλείας και ανεκτή ημερήσια δόση) (ADI).

8. Επισταμένη εξέταση τυχόν κινδύνων για πρόσωπα που παρασκευάζουν το προϊόν ή το χορηγούν στα ζώα, συνοδευόμενη από προτάσεις για ενδεικνυόμενα μέτρα για την ελάττωση των κινδύνων αυτών.

9. Επισταμένη εξέταση των κινδύνων που μπορεί να παρουσιάζει για το περιβάλλον η χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσεως, συνοδευομένη από κατάλληλες προτάσεις για την ελάττωση του κινδύνου αυτού.

10. Κάθε αναγκαία πληροφορία για να καταστεί όσο το δυνατόν σαφέστερη στους κλινικούς η χρησιμότητα του προτεινομένου προϊόντος. Η εξέταση θα συμπληρώνεται από προτάσεις για τις παρενέργειες και την πιθανή θεραπεία οξέων τοξικών καταστάσεων σε ζώα στα οποία χορηγείται το προϊόν.

11. Μια συνοπτική έκθεση εμπειρογνώμονα που να περιέχει λεπτομερή κριτική ανάλυση των πληροφοριών, που αναφέρονται παραπάνω, με βάση το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως μαζί με λεπτομερή σύνοψη του συνόλου των αποτελεσμάτων των σχετικών δοκιμών ασφαλείας και ακριβείς βιβλιογραφικές παραπομπές.

Β. Τεκμηρίωση για κατάλοιπα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

ΕΚΤΕΛΕΣΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.

Για τους σκοπούς της παρούσας απόφασης, ως «κατάλοιπα» νοούνται όλα τα δραστικά συστατικά ή οι μεταβολίτες τους που παραμένουν στο κρέας ή σε άλλα τρόφιμα που παράγονται από ζώα στα οποία έχει χορηγηθεί το υπόψη φάρμακο.

Σκοπός των μελετών για τα κατάλοιπα είναι να προσδιορισθεί αν, και αν συμβαίνει αυτό υπό ποίες συνθήκες και σε ποιό βαθμό, στα τρόφιμα που παράγονται από ζώα που έχουν υποβληθεί σε θεραπευτική αγωγή παραμένουν κατάλοιπα και να καθορισθεί η περίοδος αναμονής που πρέπει να τηρείται ώστε να αποφεύγεται κάθε κίνδυνος για την ανθρώπινη υγεία ή/και δυσκολίες στη βιομηχανική επεξεργασία των τροφίμων.

Για να εκτιμηθεί ο κίνδυνος που παρουσιάζουν τα κατάλοιπα, πρέπει να ερευνάται αν στα υπό θεραπεία ζώα παραμένουν κατάλοιπα στις συνιστώμενες συνθήκες χρήσεως και να ερευνώνται τα αποτελέσματα των καταλοίπων αυτών.

Στη περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται για χρήση σε παραγωγικά ζώα, η τεκμηρίωση ως προς τα κατάλοιπα πρέπει να εμφαίνει:

1. Σε ποιό βαθμό και για πόσο χρονικό διάτημα, κατάλοιπα του κτηνιατρικού φαρμάκου ή των μεταβολιτών του παραμένουν στους ιστούς του ζώου που υποβλήθηκε σε θεραπευτική αγωγή ή στα τρόφιμα που λαμβάνονται από αυτό.

2. Ότι για την εξάλειψη κάθε κινδύνου για την υγεία του καταναλωτή τροφίμων, προερχομένων από ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή ή δυσκολιών στη βιομηχανική επεξεργασία τροφίμων, είναι δυνατόν να καθορισθούν ρεαλιστικοί χρόνοι αναμονής που να μπορούν να τηρούνται στα πλαίσια των εφαρμοζομένων στη πράξη συνθηκών εκτροφής των ζώων.

3. Ότι υπάρχουν διαθέσιμες πρακτικές αναλυτικές μέθοδοι κατάλληλοι για χρήση ρουτίνας με σκοπό τον έλεγχο της τήρησης του χρόνου αναμονής.

2. Μεταβολισμός και κινητική των καταλοίπων.

2.1. Φαρμακοκινητική (απορρόφηση, κατανομή, βιομετασχηματισμός, απέκκριση).

Σκοπός των φαρμακοκινητικών μελετών για τα κατάλοιπα των κτηνιατρικών φαρμάκων είναι να εκτιμηθεί η απορρόφηση, η κατανομή, ο βιομετασχηματισμός και η απέκκριση του φαρμάκου στο ζώο προορισμού.

Το τελικό προϊόν ή παρασκεύασμα ισοδύναμο από βιολογικής απόψεως, χορηγείται στο ζώο προορισμού στη μέγιστη συνιστώμενη δόση.

Πρέπει να περιγράφεται πλήρως ο βαθμός απορροφήσεως του φαρμάκου, σε συνάρτηση με τον τρόπο χορηγήσεως. Εάν καταδειχθεί ότι η απορρόφηση από τον οργανισμό ενός φαρμάκου που προορίζεται για τοπική χρήση είναι αμελητέα, τότε δεν απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για κατάλοιπα.

Περιγράφεται επίσης η κατανομή του φαρμάκου στο ζώο προορισμού ενώ πρέπει να εξετάζεται και η πιθανότητα δέσμευσης με πρωτεΐνη πλάσματος ή η μεταφορά του στο γάλα ή στα αυγά όπως επίσης και η πιθανότητα συσσώρευσης λιπόφιλων ενώσεων.

Πρέπει να περιγράφονται οι οδοί απεκκρίσεωςτου φαρμάκου από το ζώο προορισμού ενώ πρέπει να ταυτοποιούνται και να χαρακτηρίζονται οι κύριοι μεταβολίτες.

2.2. Απομάκρυνση των καταλοίπων.

Σκοπός της μελέτης αυτής, η οποία μετράει την ταχύτητα με την οποία τα κατάλοιπα απομακρύνονται από το ζώο μετά την τελευταία χορήγηση του φαρμάκου, είναι να καταστήσει δυνατό τον καθορισμό χρόνου αναμονής.

Η συγκέντρωση των καταλοίπων πρέπει να προσδιορίζεται σε διάφορες χρονικές στιγμές μετά από την τελευταία χορήγηση του φαρμάκου στο εξεταζόμενο ζώο με κατάλληλες φυσικές, χημικές ή βιολογικές μεθόδους, πρέπει δε να προσδιορίζεται ο τρόπος εργασίας όπως και η αξιοπιστία και ευαισθησία της μεθόδου.

3. Συνήθης αναλυτική μέθοδος για την ανίχνευση των καταλοίπων.

Πρέπει να προτείνονται αναλυτικές μέθοδοι οι οποίες να μπορούν να εφαρμοσθούν κατά τη διάρκεια μιας εξετάσεως ρουτίνας και οι οποίες να έχουν ένα επίπεδο ευαισθησίας που να δίνει τη δυνατότητα να ανιχνεύονται με βεβαιότητα τυχόν παραβιάσεις των νόμιμων μέγιστων επιτρεπόμενων ορίων καταλοίπων.

Η προτεινόμενη αναλυτική μέθοδος πρέπει να περιγράφεται με λεπτομέρειες. Πρέπει να είναι έγκυρη και αρκετά απλή ώστε να μπορεί να χρησιμοποιείται υπό κανονικές συνθήκες ελέγχου ρουτίνας των καταλοίπων.

Πρέπει να καταγράφονται τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- η εξειδίκευση,
- η ορθότητα, περιλαμβανομένης της ευαισθησίας,
- η ακρίβεια,
- το όριο ανιχνεύσεως

το όριο ποσοτικού προσδιορισμού

- πρακτικότητα και ικανότητα εφαρμογής στις συνήθεις εργαστηριακές συνθήκες,
- ευαισθησία σε παρεμβαίνουσες ουσίες.

Η καταλληλότητα της προτεινομένης αναλυτικής μεθό-

δου εκτιμάται βάσει του επιπέδου των επιστημονικών και τεχνικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΩΝ

Όπως σε κάθε επιστημονική εργασία, ο φάκελος των δοκιμασιών για τα κατάλοιπα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

1. Μια εισαγωγή που να θέτει το θέμα, συνοδευομένη από κάθε χρήσιμη βιβλιογραφική παραπομπή.

2. Λεπτομερή ταυτοποίηση του προϊόντος στην οποία να συμπεριλαμβάνεται:

- η σύνθεση,
- η καθαρότητα,
- η ταυτοποίηση παρτίδας,
- η σχέση με το τελικό προϊόν,
- η ειδική δραστικότητα και η ραδιοκαθαρότητα των επισημασμένων ουσιών,
- η θέση των επισημασμένων ατόμων στο μόριο

3. Λεπτομερές πειραματικό πρωτόκολλο στο οποίο να αιτιολογείται τυχον παράλειψη ορισμένων από τις προβλεπόμενες ανωτέρω δοκιμές, περιγραφή των χρησιμοποιουμένων μεθόδων, συσκευών και υλικών, λεπτομέρειες για το είδος, τη ράτσα ή το γένος των ζώων, και αν είναι δυνατόν, τον αριθμό τους και τις συνθήκες διαβιώσεως και διατροφής τους.

4. Όλα τη ληφθέντα αποτελέσματα, ευνοϊκά ή μη. Τα αρχικά δεδομένα πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να μπορούν τα αποτελέσματα να αξιολογηθούν επισταμένως ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από τον συγγραφέα. Τα αποτελέσματα μπορούν να συνοδεύονται από απεικονίσεις.

5. Αντικειμενική εξέταση των λαμβανομένων αποτελεσμάτων, συνοδευομένη από προτάσεις σχετικά με τα μέγιστα όρια καταλοίπων για τις δραστικές ουσίες που περιέχονται στο προϊόν, προσδιορίζοντας το κατάλοιπο ιχνηθέτη και τους αντίστοιχους ιστούς - στόχους, όπως επίσης και προτάσεις για τους χρόνους αναμονής που απαιτούνται ώστε να διασφαλισθεί ότι στα τρόφιμα που λαμβάνονται από ζώα που έχουν υποβληθεί σε θεραπευτική αγωγή δεν έχουν κατάλοιπα που θα μπορούσαν να αποτελέσουν κίνδυνο για τους καταναλωτές.

6. Μια συνοπτική έκθεση εμπειρογνώμονα που να περιέχει λεπτομερή κριτική ανάλυση των πληροφοριών που αναφέρονται παραπάνω με βάση το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως μαζί με λεπτομερή σύνοψη των αποτελεσμάτων των δοκιμών των καταλοίπων και ακριβείς βιβλιογραφικές παραπομπές.

ΜΕΡΟΣ 4

ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που πρέπει να συνοδεύουν τις αιτήσεις για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας βάσει του άρθρου 6 σημ. ι) της παρούσας απόφασης υποβάλλονται σύμφωνα με τις διατάξεις των κεφαλαίων ΙΙ και ΙΙΙ κατωτέρω.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

Απαιτούνται προκλινικές μελέτες για να προσδιορισθεί η φαρμακολογική δραστικότητα και η ανοχή του φαρμάκου.

Α. Φαρμακολογία.

Α.1. Φαρμακοδυναμική.

Η μελέτη της φαρμακοδυναμικής ακολουθεί δύο διάκριτες πορείες προσεγγίσεως.

Κατά πρώτον περιγράφονται επαρκώς ο μηχανισμός δράσεως και οι φαρμακολογικές ενέργειες στις οποίες βασίζεται στην πράξη η συνιστώμενη αίτηση. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε ποσοτική μορφή (χρησιμοποιώντας π.χ. καμπύλες δόσεως - αποτελέσματος, καμπύλες χρόνου - αποτελέσματος κλπ.) και, αν είναι δυνατόν, σε σύγκριση με κάποια ουσία της οποίας η δραστικότητα είναι πολύ γνωστή. Εάν ένα δραστικό παρουσιάζεται ότι έχει υψηλότερη αποτελεσματικότητα, η διαφορά πρέπει να είναι αποδεδειγμένη και στατιστικώς σημαντική.

Κατά δεύτερο, ο ερευνητής παρέχει μια γενική φαρμακολογική εκτίμηση του δραστικού συστατικού, με ειδική αναφορά στην πιθανότητα παρενεργειών. Γενικώς, ερευνώνται οι κύριες λειτουργίες.

Ο ερευνητής πρέπει να προσδιορίζει τα αποτελέσματα της οδού χορηγήσεως της σύνθεσης κλπ. στη φαρμακολογική δραστηριότητα του δραστικού συστατικού.

Οι έρευνες πρέπει να εντατικοποιούνται, όταν η συνιστώμενη δόση προσεγγίζει τη δόση η οποία ενδέχεται να προκαλέσει επιδράσεις.

Οι πειραματικές τεχνικές, εκτός κι αν είναι τυποποιημένες διαδικασίες, πρέπει να περιγράφονται με αρκετές λεπτομέρειες ώστε να μπορούν να αναπαράγονται και ο ερευνητής πρέπει να προσδιορίζει την εγκυρότητά τους.

Τα πειραματικά αποτελέσματα παρουσιάζονται με σαφή τρόπο και, για ορισμένες δοκιμές, πρέπει να δίδεται η στατιστική σημαντικότητά τους.

Εκτός αν υπάρχει επαρκής αιτιολόγηση, κάθε ποσοτική τροποποίηση απεκρίσεων που προκύπτουν από επανειλημμένη χορήγηση της ουσίας πρέπει να διερευνάται και αυτή.

Είναι δυνατόν να προωθηθούν φαρμακευτικοί συνδυασμοί είτε για φαρμακολογικούς λόγους είτε λόγω κλινικών ενδείξεων. Στην πρώτη περίπτωση, η φαρμακοδυναμική ή/και φαρμακοκινητική μελέτη πρέπει να καταδεικνύουν τις αλληλεπιδράσεις εκείνες που καθιστούν αυτό τούτο το συνδυασμό κάποιας αξίας για κλινική χρήση. Στη δεύτερη περίπτωση, όπου ζητείται επιστημονική αιτιολόγηση για το φαρμακευτικό συνδυασμό μέσω κλινικού πειραματισμού, η έρευνα πρέπει να προσδιορίζει αν τα αποτελέσματα που προσδοκώνται από το συνδυασμό μπορούν να καταδειχθούν σε ζώα και να ελέγχει τουλάχιστον τη σπουδαιότητα των αντενεργειών. Εάν ένας συνδυασμός περιλαμβάνει κάποια νέα δραστική ουσία, η τελευταία πρέπει προηγουμένως να μελετάται σε βάθος.

Α.2. Φαρμακοκινητική.

Ορισμένες βασικές φαρμακοκινητικές πληροφορίες σχετικές με κάποια νέα ισχύουσα αρχή είναι εν γένει χρήσιμες σε κλινικό πλαίσιο.

Οι στόχοι της φαρμακοκινητικής μπορούν να χωρισθούν σε δύο βασικές ομάδες:

Ι. περιγραφική φαρμακοκινητική με σκοπό την αξιολόγηση βασικών παραμέτρων όπως η απομάκρυνση από το σώμα, ή οι όγκοι κατανομής, μέσος χρόνος παραμονής κλπ.

ΙΙ. χρήση των παραμέτρων αυτών για να διερευνηθούν οι σχέσεις μεταξύ δοσολογίας, συγκεντρώσεως στο πλά-

σμα και στους ιστούς και φαρμακολογικά, θεραπευτικά ή τοξικά αποτελέσματα.

Σε ζώα στόχους, οι φαρμακοκινητικές μελέτες είναι κατά κανόνα αναγκαίες προκειμένου τα φάρμακα να χρησιμοποιούνται με τη μεγαλύτερη δυνατή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Οι μελέτες αυτές είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για την υποβοήθηση του κλινικού να προσδιορίσει το δοσολογικό καθεστώς (οδός και τόπο χορήγησης, δόση, ενδιάμεσα δόσεων, αριθμό χορηγήσεων, κλπ) και να υιοθετήσει καθεστώτα δοσολογίας, ανάλογα με ορισμένες μεταβλητές του πληθυσμού (π.χ. ηλικία, ασθένεια): Οι μελέτες αυτές μπορεί να είναι αποτελεσματικότερες σε ορισμένα ζώα και παρέχουν εν γένει περισσότερες πληροφορίες από τις κλασικές μελέτες τιτλοδοτήσεως δόσεως.

Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ουσιών που έχουν ερευνηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις της παρούσας απόφασης, δεν απαιτούνται μελέτες φαρμακοκινητικής για το σταθερό συνδυασμό αν μπορεί να αιτιολογηθεί ότι η χορήγηση των δραστικών συστατικών ως σταθερός συνδυασμός δεν αλλάζει τις φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες.

Α.2.1 Βιοδιαθεσιμότητα/Βιοϊσοδυναμία.

Στις ακόλουθες περιπτώσεις πρέπει να αναλαμβάνονται οι κατάλληλες μελέτες βιοδιαθεσιμότητας για τον προσδιορισμό της βιοϊσοδυναμίας όταν συγκρίνεται ένα ανασυντεθέν προϊόν με το ήδη υπάρχον.

- όταν συγκρίνεται μέα νέα μέθοδος ή οδός χορηγήσεως με μία ήδη καθιερωμένη.
- σε όλες τις περιπτώσεις που αναφέρονται στο άρθρο 6 περ. 10 σημεία αα, ββ και γγ της παρούσας απόφασης.

Β. Ανοχή στο ζώο προορισμού.

Σκοπός της μελέτης αυτής, η οποία εκτελείται σε όλα τα ζωικά είδη για τα οποία προορίζεται το φάρμακο, είναι να διενεργηθούν σε όλα αυτά τα ζωικά είδη τοπικές και γενικές δοκιμασίες ανοχής, με σκοπό να προσδιορισθεί μια αρκετά ευθεία ανεκτή δοσολογία που να επιτρέπει τον καθορισμό ικανού περιθωρίου ασφαλείας καθώς και των κλινικών συμπτωμάτων δυσανεξίας χρησιμοποιώντας την ή τις συνιστώμενες οδούς, στο μέτρο που αυτό μπορεί να επιτευχθεί αυξάνοντας τη θεραπευτική δόση ή/και τη διάρκεια της θεραπείας. Η έκθεση για τις δοκιμές πρέπει να περιέχει όσο το δυνατόν περισσότερες λεπτομέρειες για τα αναμενόμενα φαρμακολογικά αποτελέσματα και τις δυσμενείς ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι τελευταίες εκτιμούνται, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι τα χρησιμοποιούμενα ζώα μπορεί να είναι πολύ μεγάλης αξίας.

Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέσω της συνιστώμενης οδού χορηγήσεως.

Γ. Ανθεκτικότητα.

Στην περίπτωση φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη ή θεραπεία μολυσματικών ασθενειών ή παρασιτικών προσβολών σε ζώα, είναι αναγκαία η παροχή στοιχείων σχετικών με την εμφάνιση ανθεκτικών οργανισμών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

1. Γενικές αρχές.

Σκοπός των κλινικών δοκιμών είναι να καταδείξουν ή επαληθεύσουν το αποτέλεσμα του κτηνιατρικού φαρμάκου μετά τη χορήγηση της συνιστώμενης δόσεως, να προσδιορίσουν τις ενδείξεις και αντενδείξεις του ανάλογα με το είδος, ηλικία, ράτσα και φύλο, τις κατευθύνσεις, όσον αφορά τις χρήσεις του, κάθε τυχόν παρενέργειά του και την ασφάλεια και ανοχή του σε κανονικές συνθήκες χρήσεως.

Στο μέτρο του δυνατού, οι κλινικές δοκιμές πρέπει να εκτελούνται σε ζώα μάρτυρες (ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές).

Το λαμβανόμενο αποτέλεσμα πρέπει να συγκρίνεται με ένα Placembo ή με το αποτέλεσμα απουσίας θεραπευτικής αγωγής ή με το αποτέλεσμα ενός εγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος γνωστού για τη θεραπευτική του αξία. Όλα τα αποτελέσματα θετικά ή αρνητικά πρέπει να αναφέρονται.

Πρέπει να διευκρινίζονται οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση.Τα αποτελέσματα παρατίθενται χρησιμοποιώντας ποσοτικά ή συμβατικά κλινικά κριτήρια. Πρέπει να χρησιμοποιούνται κατάλληλες στατιστικές μέθοδοι και να αιτιολογούνται.

Στη περίπτωση κτηνιατρικού φαρμάκου που προορίζεται πρωταρχικώς να χρησιμοποιείται για βελτιωτικό αποδόσεως, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή:

- στην απόδοση της ζωικής παραγωγής.
- στην ποιότητα τη ζωικής παραγωγής (οργανοληπτικές, διατροφικές, υγειονολογικές και τεχνολογικές ιδιότητες).
- στην διατροφική αποτελεσματικότητα και στην αύξηση του ζώου.
- στην γενική κατάσταση της υγείας του ζώου.

Τα πειραματικά δεδομένα πρέπει να επαληθεύονται με δεδομένα που λαμβάνονται κάτω από πρακτικές συνθήκες, όταν, όσον αφορά συγκεκριμένες θεραπευτικές ενδείξεις, ο αιτών μπορεί να αποδείξει ότι δεν είναι σε θέση να παρέχει ολοκληρωμένα στοιχεία ως πρός το θεραπευτικό αποτέλεσμα διότι:

α. οι ενδείξεις για τις οποίες προορίζεται το υπόψη προϊόν συναντώνται τόσο σπάνια ώστε λογικά να μη μπορεί να αναμένεται από τον αιτούντα να παρέχει ολοκληρωμένες αποδείξεις,

β. με βάση το παρόν επίπεδο επιστημονικών γνώσεων, δεν μπορούν να παρασχεθούν ολοκληρωμένες πληροφορίες, η άδεια εμπορίας χορηγείται μόνον υπό τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

α. το υπόψη φάρμακο πρέπει να χορηγείται μόνο με κτηνιατρική συνταγή και, σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να χορηγείται μόνο κάτω από αυστηρή κτηνιατρική επίβλεψη,

β. το ένθετο με τις οδηγίες χρήσεως και οποιαδήποτε άλλη πληροφορία πρέπει να επισύρει την προσοχή του κτηνιάτρου στο γεγονός ότι, κάτω από ορισμένες συγκεκριμένες απόψεις, τα διαθέσιμα πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με το υπόψη φαρμακευτικό προϊόν είναι ακόμη ανεπαρκή.

2. Εκτέλεση των δοκιμασιών.

Όλες οι κτηνιατρικές κλινικές δοκιμές πρέπει να εκτελούνται με βάση ένα πλήρως ελεγμένο λεπτομερές πρωτόκολλο δοκιμών και θα αναφέρεται γραπτώς πριν από την έναρξη της δοκιμής. Τα πειραματόζωα πρέπει να είναι κάτω από κτηνιατρική επίβλεψη από πλευράς ευζωίας, πλευρά η οποία και θα λαμβάνεται πλήρως υπόψη κατά την εκπόνηση οποιουδήποτε πρωτοκόλλου δοκιμών καθόλη τη διάρκεια των δοκιμών. Απαιτούνται προκαθορισμένες συστηματικές γραπτές διαδικασίες συλλογή στοιχείων, τεκμηρίωση και επαλήθευση των κλινικών δοκιμών.

Πριν να αρχίσει οποιαδήποτε δοκιμή, πρέπει να λαμβάνεται και να τεκμηριώνεται η κατόπιν ενημερώσεως συναίνεση του κατόχου των ζώων που θα χρησιμοποιηθούν στη δοκιμή. Ειδικότερα ο κάτοχος των ζώων πρέπει να ενημερώνεται γραπτώς σχετικά με τις συνέπειες που μπορεί να έχει η συμμετοχή στη δοκιμή όσον αφορά τη μετέπειτα διάθεση των υποβληθέντων σε θεραπευτική αγωγή ζώων ή τη λήψη τροφίμων από τα ζώα αυτά. Αντίγραφο της ανακοίνωσης αυτής, υπογεγραμμένη και χρονολογημένη από τον κάτοχο των ζώων, περιλαμβάνεται στην τεκμηρίωση ης δοκιμής.

Αν η δοκιμή δεν πραγματοποιείται με τυφλό οι διατάξεις των άρθρων 44 έως 48 της παρούσας απόφασης για την επισήμανση των κτηνιατρικών φαρμάκων εφαρμόζονται, κατ' αναλογία, και στην επισήμανση των παρασκευασμάτων που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν σε κτηνιατρικές κλινικές δοκιμές. Σε κάθε περίπτωση, στην επισήμανση πρέπει να αναγράφεται ευκρινώς και ανεξίτηλα η φράση «κτηνιατρική κλινική δοκιμή μόνο».

ΚΕΦΑΛΑΙΟ III

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΑ

Όπως σε κάθε επιστημονική εργασία, ο φάκελος για την αποτελεσματικότητα πρέπει να περιλαμβάνει μια εισαγωγή η οποία να θέτει το θέμα και να συνοδεύεται από οποιαδήποτε χρήσιμη βιβλιογραφική τεκμηρίωση.

Η προκλινική και κλινική τεκμηρίωση πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερής ώστε να παρέχει τη δυνατότητα για κρίση στο θέμα. Πρέπει να αναφέρονται όλες οι μελέτες και δοκιμές, άσχετα αν είναι ευνοϊκές ή όχι για τον αιτούντα.

1. Στοιχεία προκλινικών παρατηρήσεων.

Εφόσον είναι δυνατόν, πρέπει να δίνονται στοιχεία για τα αποτελέσματα:

α. Δοκιμασιών που καταδεικνύουν φαρμακολογικές δράσεις,

β. δοκιμασιών που καταδεικνύουν τους φαρμακολογικούς μηχανισμούς στους οποίους οφείλεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα,

γ. δοκιμασιών που καταδεικνύουν τις κύριες φαρμακοκινητικές διεργασίες.

Εάν κατά τη πορεία των δοκιμασιών παρατηρούνται μη αναμενόμενα αποτελέσματα, τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να αναφέρονται λεπτομερώς.

Επιπλέον, σε όλες τις προκλινικές μελέτες, πρέπει να παρέχονται τα ακόλουθα πληροφοριακά στοιχεία:

α. μία περίληψη,

β. λεπτομερές πειραματικό πρωτόκολλο στο οποίο να δίδεται περιγραφή των χρησιμοποιουμένων μεθόδων, συσκευών και υλικών, λεπτομέρειες για το είδος, την ηλικία, το βάρος, το φύλο, τον αριθμό, τη ράτσα ή το γένος των ζώων, ταυτοποίηση των ζώων, δόση, οδός και χρονοδιάγραμμα χορήγησης,

γ. στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όπου απαιτείται,

δ. αντικειμενική εξέταση των ληφθέντων αποτελεσμάτων για την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος.

Πρέπει να παρέχονται εξηγήσεις για οποιαδήποτε ολική ή μερική παράλειψη αυτών των στοιχείων.

2.1. Στοιχεία κλινικών παρατηρήσεων.

Όλα τα στοιχεία πρέπει να παρέχονται από καθένα από τους ερευνητές σε ξεχωριστά φύλλα εκθέσεως, στην περίπτωση ατομικής θεραπευτικής αγωγής και σε συλλογικά φύλλα εκθέσεως, στην περίπτωση συλλογικής θεραπευτικής αγωγής.

Τα στοιχεία πρέπει να παρέχονται με την ακόλουθη μορφή:

α. όνομα, διεύθυνση, ειδικότητα και τίτλοι του ερευνητή,

β. τόπος και χρονολογία της θεραπευτικής αγωγής όνομα και διεύθυνση του κατόχου των ζώων.

γ. στοιχεία για το πρωτόκολλο δοκιμών με περιγραφή των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν συμπεριλαμβανομένων και μεθόδων χρησιμοποίησης τυχαίων και τυφλών δειγμάτων, λεπτομέρειες ως πρός την οδό χορήγησης, χρονοδιάγραμμα χορήγησης, δόση, ταυτοποίηση των πειραματοζώων, είδος, ράτσα ή γένος, ηλικία, βάρος, φύλο, φυσιολογική κατάσταση,

δ. μέθοδος εκτροφής και διατροφής, με δήλωση της σύνθεσης της τροφής και της φύσεως και ποσότητας τυχόν προσθέτων που περιέχονταν στις κτηνοτροφές,

ε. ιστορικό της περιπτώσεως (κατά το δυνατόν), εμφάνιση και πορεία τυχόν παρεμπιπτουσών ασθενειών,

ζ. διάγνωση και χρησιμοποιηθέντα προς τούτο μέσα,

η. συμπτώματα και σοβαρότητα της ασθένειας, αν είναι δυνατόν, με βάση συμβατικά κριτήρια,

θ. επακριβής ταυτοποίηση του χρησιμοποιηθέντος κατά τη δοκιμή παρασκευάσματος κλινικής δοκιμής,

ι. δόση του φαρμάκου, μέθοδος, οδός και συχνότητα χορηγήσεως και προφυλάξεις, κατά περίπτωση, που ελήφθησαν κατά τη χορήγηση (διάρκεια εγχύσεως κλπ),

κ. διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής και περίοδος μετέπειτα παρατηρήσεως,

λ. κάθε στοιχείο σχετικό με φάρμακα (εκτός από το υπό μελέτη) που χορηγήθηκαν κατά την περίοδο της εξετάσεως, είτε πριν είτε ταυτόχρονα με το εξεταζόμενο προϊόν και, στην τελευταία περίπτωση, στοιχεία για τυχόν παρατηρηθείσες αλληλεπιδράσεις,

μ. όλα τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών (συμπεριλαμβανομένων και των μη ευνοϊκών και των αρνητικών) με πλήρη αναφορά των κλινικών παρατηρήσεων και των αποτελεσμάτων των αντικειμενικών δοκιμών δραστικότητας (εργαστηριακές αναλύσεις, φυσιολογικές δοκιμασίες), που απαιτούνται για την αξιολόγηση της αιτήσεως. Πρέπει να προσδιορίζονται οι χρησιμοποιηθείσες τεχνικές και να εξηγείται η σημασία τυχόν διακυμάνσεων στα αποτελέσματα (π.χ. διαφοροποίηση μεθόδου, διαφοροποίηση μεταξύ ατόμων ή αποτελεσμάτων της θεραπείας).

Η κατάδειξη του φαρμακοδυναμικού αποτελέσματος σε ζώα δεν αποτελεί επαρκές στοιχείο για την αξιολόγηση εξαγωγής συμπερασμάτων για οποιοδήποτε θεραπευτικό αποτέλεσμα,

ν. κάθε στοιχείο για τις μη σκοπούμενες δράσεις που παρατηρούνται, επιζήμιες ή όχι και για κάθε τυχόν μέτρο που ελήφθη σχετικά. Αν είναι δυνατόν, πρέπει να ερευνάται η σχέση αιτίου - αποτελέσματος,

ξ. επίδραση στη λειτουργία του ζώου (π.χ. παραγωγή αυγών, παραγωγή γάλακτος και αναπαραγωγική λειτουργία),

ο. επιδράσεις στην ποιότητα των τροφίμων που λαμβάνονται από τα υποβληθέντα σε θεραπευτική αγωγή ζώα, ειδικότερα στην περίπτωση φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται ως βελτιωτικά επιδόσεων,

π. συμπεράσματα για κάθε ανεξάρτητη περίπτωση ή, σε

περίπτωση συλλογικής θεραπευτικής αγωγής, για κάθε συλλογική περίπτωση.

Τυχόν παράλειψη μιας ή περισσοτέρων από τα στοιχεία α) έως π) πρέπει να αιτιολογείται.

Ο υπεύθυνος για την κυκλοφορία του κτηνιατρικού φαρμάκου λαμβάνει όλα τα αναγκαία μέτρα ώστε τα πρωτότυπα έγγραφα, που απετέλεσαν τη βάση των παρασχεθέντων στοιχείων, να διατηρούνται για πέντε χρόνια τουλάχιστον, αφότου το προϊόν δεν είναι πλέον εγκεκριμένο.

2.2. Σύνοψη και συμπεράσματα των κλινικών παρατηρήσεων.

Για κάθε κλινική δοκιμή, οι κλινικές παρατηρήσεις θα συνοψίζονται σε μια σύνοψη των δοκιμών και των αποτελεσμάτων τους, με την παράθεση ειδικότερα:

α. του αριθμού των ελέγχων, του αριθμού των υποβληθέντων σε θεραπευτική αγωγή ζώων είτε ατομικώς με μια ταξινόμηση κατά είδος, ράτσα ή γένος, ηλικία και φύλο,

β. του αριθμού των ζώων που αποσύρθηκαν πρόωρα από τις δοκιμές και τους λόγους για την απόσυρση αυτή,

γ. στην περίπτωση ζώων μαρτύρων αν:

- δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία,
- τους δόθηκε placebo
- τους δόθηκε κάποιο άλλο εγκεκριμένο φάρμακο γνωστού αποτελέσματος,
- τους δόθηκε το ενεργό συστατικό που βρίσκεται υπό μελέτη σε διαφορετικές αναλογίες ή με διαφορετική οδό χορήγησης,

δ. της συχνότητας των παρατηρηθεισών παρενεργειών,

ε. παρατηρήσεων ως πρός το αποτέλεσμα στην απόδοση (π.χ. ωοτοκία, παραγωγή γάλακτος, αναπαραγωγική λειτουργία και ποιότητα τροφίμου),

ζ. στοιχείων σχετικών με εξετασθέντα ζώα που μπορεί να είναι αυξημένου κινδύνου λόγω της ηλικίας τους, του τρόπου εκτροφής ή διατροφής τους, ή του σκοπού για τον οποίο προορίζονται ή ζώα των οποίων η φυσιολογική ή παθολογική κατάσταση απαιτεί ειδική θεώρηση,

η. μιας στατιστικής αξιολόγησης των αποτελεσμάτων, όταν αυτό απαιτείται από τον προγραμματισμό της δοκιμής.

Τελικά, ο ερευνητής πρέπει να εξάγει γενικά συμπεράσματα από τις πειραματικές αποδείξεις, εκφράζοντας τη γνώμη του ως προς το αβλαβές του φαρμάκου, υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσεως, το θεραπευτικό του αποτέλεσμα και κάθε χρήσιμη πληροφορία σχετική με ενδείξεις και αντενδείξεις, δοσολογία και μέση διάρκεια θεραπείας και, κατά περίπτωση, τυχόν αλληλεπιδράσεις που παρατηρήθηκαν με άλλα φάρμακα ή πρόσθετα ζωοτροφών, όπως επίσης τυχόν προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται κατά τη θεραπεία και τα κλινικά συμπτώματα υπερδοσολογίας.

Στην περίπτωση σταθερών προϊόντων συνδυασμού, ο ερευνητής πρέπει επίσης να εξάγει συμπεράσματα όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος σε σύγκριση με τη χωριστή χορήγηση των εμπεριεχομένων δραστικών συστατικών.

3. Έκθεση συμπερασμάτων εμπειρογνώμονα.

Η έκθεση συμπερασμάτων εμπειρογνώμονα πρέπει να περιέχει λεπτομερή κριτική ανάλυση όλων των στοιχείωντης προκλινικής και κλινικής τεκμηριώσεως με βάση το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων και το χρόνο υποβολής της αιτήσεως, μαζί με λεπτομερή περίληψη των αποτελεσμάτων των ελέγχων και δοκιμών και επακριβείς βιβλιογραφικές παραπομπές.

ΤΜΗΜΑ ΙΙ

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Χωρίς προκατάληψη, ως πρός τα ειδικά απαιτούμενα που τέθηκαν από τη νομική επιτροπή για την καταπολέμηση και εκρίζωση των νοσημάτων των ζώων, τα ακόλουθα απαιτούμενα θα εφαρμόζονται για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά προϊόντα.

ΜΕΡΟΣ 5

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΛΟΥ

Α. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΗΣ ΦΥΣΕΩΣ.

Η ταυτότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που αποτελεί αντικείμενο της αιτήσεως δίνεται με την ονομασία του και την ονομασία του ή των δραστικών συστατικών του μαζί με την ισχύ και τη φαρμακευτική μορφή, τη μέθοδο και την οδό χορήγησης και με περιγραφή της τελικής παρουσίασης για πώληση του φαρμάκου.

Δίνεται επίσης το όνομα και η διεύθυνση του αιτούντος, το όνομα και η διεύθυνση των κατασκευαστών και των τόπων όπου λαμβάνουν χώρα τα διάφορα στάδια κατασκευής (συμπεριλαμβανομένου του παρασκευαστή του τελικού προϊόντος και του ή των παρασκευαστών του ή των δραστικών συστατικών) και κατά περίπτωση, το όνομα και η διεύθυνση του εισαγωγέα. Ο αιτών αναφέρει τον αριθμό και τους τίτλους των τόμων τεκμηριώσεως που υποβάλλει μαζί με την αίτηση και, κατά περίπτωση, τα υποβαλλόμενα δείγματα.

Μαζί με τα στοιχεία διοικητικής φύσεως συνυποβάλλονται και αντίγραφα εγγράφου που αποδεικνύει ότι ο παρασκευαστής έχει την άδεια να παράγει ανοσολογικά κτηνιατρικά προϊόντα, όπως ορίζεται στο άρθρο 25 της παρούσας απόφασης (με βραχεία περιγραφή του τόπου παραγωγής). Περαιτέρω, δίνεται ο κατάλογος των οργανισμών που χρησιμοποιούνται στον τόπο παραγωγής.

Ο αιτών υποβάλλει κατάλογο χωρών που έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας, αντίγραφα όλων των περιλήψεων χαρακτηριστικών του προϊόντος με το άρθρο 6α της παρούσας απόφασης όπως εγκρίθηκαν από κράτη μέλη και κατάλογο χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση.

Β. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ.

Ο αιτών προτείνει μια περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 6α της παρούσας απόφασης.

Επιπλέον ο αιτών υποβάλλει δείγματα ή μακέτες της συσκευασίας πωλήσεως και επισήμανσης του ανοσολογικού κτηνιατρικού προϊόντος μαζί με φύλλο οδηγιών χρήσεως, όπου απαιτείται.

Γ. ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΕΜΠΕΙΡΟΓΝΩΜΟΝΩΝ

Σύμφωνα με το άρθρο 8 της παρούσας απόφασης πρέπει να υποβάλλονται εκθέσεις εμπειρογνωμόνων για όλες τις πλευρές της τεκμηρίωσης.

Η έκθεση συνίσταται σε κριτική αξιολόγηση των διαφόρων ελέγχων ή/και δοκιμών που έγιναν σύμφωνα με την παρούσα απόφαση και προβάλει όλα τα στοιχεία που σχετίζονται με την αξιολόγηση. Ο εμπειρογνώμονας πρέπει να εκφέρει γνώμη ως πρός το εάν υπάρχουν επαρκείς εγ-

γυήσεις στο θέμα της ποιότητας, της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του εξεταζομένου προϊόντος. Η απλή πραγματολογική περίληψη δεν είναι επαρκής.

Όλα τα σημαντικά στοιχεία συνοψίζονται με τη μορφή, εφόσον είναι δυνατόν, πινάκων ή διαγραμμάτων σε προσάρτημα που επισυνάπτεται στην έκθεση του εμπειρογνώμονα. Η έκθεση και οι περιλήψεις περιέχουν επακριβείς παραπομπές στις πληροφορίες που περιέχονται στη βασική τεκμηρίωση.

Κάθε έκθεση συντάσσεται από επιστήμονα/τεχνικό με τα κατάλληλα προσόντα και εμπειρία. Φέρει ημερομηνία και την υπογραφή του εμπειρογνώμονα και συνοδεύεται από σύντομα ενημερωτικά στοιχεία σχετικά με τη μόρφωση, την εκπαίδευση και την επαγγελματική εμπειρία του εμπειρογνώμονα. Δηλώνεται επίσης και η επαγγελματική σχέση του εμπειρογνώμονα με τον αιτούντα.

ΜΕΡΟΣ 6

ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ (ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ, ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ Ή ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ) ΔΟΚΙΜΕΣ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ.

Όλες οι αναλυτικές μέθοδοι πρέπει να ανταποκρίνονται στο τρέχον επίπεδο επιστημονικής προόδου και να είναι έγκυρες, να παρέχονται δε τα αποτελέσματα των μελετών ως πρός την εγκυρότητα των μεθόδων.

Όλες οι μέθοδοι αναλύσεως πρέπει να περιγράφονται, όσο λεπτομερώς απαιτείται, ώστε να είναι αναπαραγώγιμες κατά τους ελέγχους που διενεργούνται μετά από αίτηση των αρμοδίων αρχών. Κάθε τυχόν χρησιμοποιούμενη ειδική συσκευή και εξοπλισμός πρέπει να περιγράφεται επαρκώς και η περιγραφή να συνοδεύεται, αν είναι δυνατόν και από κάποιο σχήμα. Οι χημικοί τύποι των εργαστηριακών αντιδραστηρίων πρέπει να συμπληρώνονται, αν είναι αναγκαίο, και από τη μέθοδο παρασκευής. Σε περίπτωση όπου οι δοκιμές περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή ή στην ελληνική φαρμακοποιία η περιγραφή αυτή μπορεί να αντικαθίσταται με συγκεκριμένη παραπομπή στη σχετική, φαρμακοποιία.

Α. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που πρέπει να συνοδεύουν αιτήσεις για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, βάσει του άρθρου 6 της παρούσας απόφασης, υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις:

1. Ποιοτικά στοιχεία.

Ως «ποιοτικά στοιχεία» όλων των συστατικών του ανοσολογικού κτηνιατρικού προϊόντος νοούνται η ονομασία ή η περιγραφή:

- του ή των δραστικών συστατικών,
- των συστατικών των ανοσοενισχυτικών,
- του ή των συστατικών των εκδόχων, άσχετα με τη φύση τους ή τη χρησιμοποιούμενη ποσότητα, συμπεριλαμβανομένων των συντηρητικών, σταθεροποιητικών, γαλακτωματοποιητών, χρωστικών, βελτιωτικών γεύσεως, αρωματικών ουσιών, ιχνηθετών κλπ.,
- των συστατικών της φαρμακευτικής μορφής που χορηγείται στα ζώα. Τα στοιχεία αυτά συμπληρώνονται με κάθε χρήσιμη πληροφορία για τον περιέκτη και, ενδεχομένως, για τον τρόπο σφραγίσεώς του, όπως επίσης και με λεπτομέρειες για τα τεχνικά μέσα με τα οποία χρησιμοποιείται ή χορηγείται το ανοσολογικό κτηνιατρικό σκεύασμα και τα οποία παραδίδονται μαζί με αυτό.

2. Ως «συνήθης ορολογία» των συστατικών των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων νοείται, υπό την επιφύλαξη της εφαρμογής των λοιπών διατάξεων του άρθρου 6 της παρούσας απόφασης:

- για τις ουσίες που περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία, ή, αν όχι σε αυτή, στην εθνική φαρμακοποιία ενός από τα κράτη - μέλη, ο βασικός τίτλος της σχετικής μονογραφίας, ο οποίος είναι υποχρεωτικός για όλες αυτές τις ουσίες, με ταυτόχρονη παραπομπή στην οικεία φαρμακοποιία.
- για τις άλλες ουσίες, η διεθνής κοινή ονομασία που υποδεικνύεται από τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας και η οποία μπορεί να συνοδεύεται και από κάποια άλλη κοινή ονομασία, ή εφόσον δεν υπάρχει, η επακριβής επιστημονική ονομασία.Οι ουσίες που δεν έχουν διεθνή κοινή ονομασία ή ακριβή επιστημονική ονομασία προσδιορίζονται με μια δήλωση ως προς τον τρόπο και τις ουσίες από τις οποίες παρασκευάσθηκαν, συνοδευομένη, αν χρειάζεται, και από οποιαδήποτε άλλη σχετική λεπτομέρεια,
- για τις χρωστικές, ο χαρακτηρισμός με τον κωδικό Ε που τους έχει δοθεί με την Υπ. απόφαση Α6α/9392/91/92 (Β΄ 233).

3. Ποσοτικά στοιχεία.

Για την «παροχή ποσοτικών στοιχείων», για τα δραστικά συστατικά των ανοσολογικών κτηνιατρικών προϊόντων, είναι αναγκαίο να προσδιορίζεται, όταν είναι δυνατόν, ο αριθμός των μικροοργανισμών, η περιεκτικότητα ειδικά σε πρωτεΐνη, η μάζα, ο αριθμός των διεθνών μονάδων (ΔΜ) ή των μονάδων βιολογικής δραστικότητας είτε ανά μονάδα δόσεως είτε κατ' όγκο και όσον αφορά τα ανοσοενισχυτικά και τα συστατικά των εκδόχων, η μάζα ή ο όγκος για καθένα από αυτά, λαμβανομένων υπόψη των λεπτομερειών που αναφέρονται στο σημείο Β κατωτέρω.

Όπου έχει ορισθεί διεθνής μονάδα βιολογικής δραστικότητας, αυτή χρησιμοποιείται.

Οι μονάδες βιολογικής δραστικότητας για τις οποίες δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα, εκφράζονται έτσι ώστε να μην μπορεί να υπάρξει αμφισβήτηση ως πρός τη δραστικότητα των συστατικών π.χ. δηλώνοντας την ανοσολογική επίδραση στην οποία βασίζεται η μέθοδος προσδιορισμού της δόσεως.

4. Ανάπτυξη του βιολογικού προϊόντος.

Πρέπει να παρέχονται εξηγήσεις ως προς τη σύνθεση, τα συστατικά και τους περιέκτες, στηριζόμενες σε επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την ανάπτυξη του βιολογικού προϊόντος. Θα δηλώνεται επίσης και τυχόν δοσολογική υπέρβαση κατά την παρασκευή με πλήρη δικαιολόγηση του γεγονότος. Σε περίπτωση ύπαρξης συντηρητικών, πρέπει να αποδεικνύεται η αποτελεσματικότητά τους.

Β. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΤΟΥ ΤΕΛΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ.

Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής που επισυνάπτεται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 6 της παρούσας απόφασης διατυπώνεται έτσι ώστε να παρέχεται μια ικανοποιητική εικόνα της φύσεως των πραγματοποιουμένων εργασιών.

Για το λόγο αυτό η περιγραφή περιλαμβάνει τουλάχιστον:

- τα διάφορα στάδια παρασκευής (συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών κάθαρσης) έτσι ώστε να μπορεί να γίνει εκτίμηση για την αναπαραγωγικότητα της διαδικασίας παρασκευής και για τους κινδύνους ανεπιθυμήτων ενεργειών στα τελικά προϊόντα, όπως π.χ. κάποια μικροβιακή μόλυνση,

- στην περίπτωση συνεχούς παραγωγής, πλήρη στοιχεία για τα μέτρα που λαμβάνονται ώστε να εξασφαλίζεται η ομοιογένεια και η σταθερότητα των διαφόρων παρτίδων του τελικού προϊόντος, κατονομασία των ουσιών που δεν μπορούν να απομονωθούν και να ληφθούν κατά την πορεία της παραγωγής.

- στοιχεία για την ανάμιξη, με τα ποσοτικά στοιχεία όλων των χρησιμοποιουμένων ουσιών.

- αναφορά του σταδίου της παρασκευής στο οποίο διενεργείται δειγματοληψία για την εκτέλεση ελέγχων κατά τη διάρκεια της παρασκευής.

Γ. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΩΝ ΥΛΩΝ.

Για τους σκοπούς της παρούσας παραγράφου, ως «εναρκτήριες ύλες» νοούνται όλα τα συστατικά που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή του ανοσολογικού κτηνιατρικού προϊόντος. Τα θρεπτικά υλικά καλλιεργειών που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή των δραστικών συστατικών θεωρούνται ως μια και μόνη πρώτη ύλη.

Στην περίπτωση:

- του δραστικού συστατικού που δεν περιλαμβάνεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στη φαρμακοποιία ενός κράτους - μέλους, ή δραστικού συστατικού που περιλαμβάνεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, αλλά παρασκευάζεται με μέθοδο που ενδέχεται να καταλείπει προσμίξεις που δεν αναφέρονται στη μονογραφία της φαρμακοποιίας και επομένως η μονογραφία δεν παρέχει τη δυνατότητα επαρκούς ποιοτικού του ελέγχου και το οποίο παρασκευάζεται από πρόσωπο διαφορετικό από τον αιτούντα, ο τελευταίος μπορεί να κανονίζει ώστε η λεπτομερής περιγραφή της μεθόδου παρασκευής, τα στοιχεία του ποιοτικού ελέγχου, κατά τη διάρκεια της παρασκευής, και η διαπίστωση της εγκυρότητας της μεθόδου να παρέχονται στις αρμόδιες αρχές από τον παρασκευαστή του δραστικού συστατικού. Στην περίπτωση αυτή ο παρασκευαστής πρέπει εν τούτοις να παρέχει στον αιτούντα όλα εκείνα τα στοιχεία που είναι αναγκαία για να μπορεί ο αιτών να αναλάβει την ευθύνη για το προϊόν.

Ο παρασκευαστής πρέπει να δεσμεύεται γραπτώς απέναντι στον αιτούντα ότι θα εξασφαλίσει την ομοιογένεια των παρτίδων και δεν θα τροποποιήσει την μέθοδο παραγωγής ή τις προδιαγραφές χωρίς να ενημερώσει τον αιτούντα. Για μια τέτοια αλλαγή, πρέπει να παρέχονται στις αρμόδιες αρχές τα έγγραφα και στοιχεία που στηρίζουν την αίτηση αυτή.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 6 της παρούσας απόφασης, περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα των δοκιμών που αφορούν τον ποιοτικό έλεγχο όλων των χρησιμοποιουμένων συστατικών και υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες διατάξεις:

1. Εναρκτήριες ύλες που περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιίες.

Για όλες τις ουσίες που περιλαμβάνονται στη φαρμακοποιία, εφαρμογή έχουν οι μονογραφίες της φαρμακοποιίας αυτής.

Όσον αφορά τις άλλες ουσίες μπορεί να απαιτείται η τήρηση της ελληνικής φαρμακοποιίας για τα προϊόντα που παρασκευάζονται στην Ελλάδα.

Τα συστατικά που πληρούν τα απαιτούμενα της ευρωπαϊκής ή της ελληνικής φαρμακοποιίας ή της φαρμακοποιίας ενός κράτους - μέλους θεωρούνται ότι πληρούν επαρκώς τις διατάξεις του άρθρου 6 της παρούσας απόφασης.

Στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των αναλυτικών μεθόδων μπορεί να αντικατασταθεί με λεπτομερή αναφορά στην υπόψη φαρμακοποιία.

Στην περίπτωση που μια ουσία δεν περιλαμβάνεται ούτε στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ούτε στη φαρμακοποιία ενός κράτους - μέλους, μπορεί να γίνει αποδεκτή η παραπομπή σε φαρμακοποιία τρίτης χώρας. Στην περίπτωση αυτή πρέπει να υποβάλλεται η σχετική μονογραφία, συνοδευομένη, όπου χρειάζεται από μετάφραση για την πιστότητα της οποίας υπεύθυνος είναι ο αιτών.

Οι χρωστικές πρέπει, σε κάθε περίπτωση, να πληρούν τις απαιτήσεις της Υπουργικής απόφασης Α6α/9392/91/92 (Β΄ 233).

Στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, πρέπει να δηλώνονται οι δοκιμές ρουτίνας που εκτελούνται σε κάθε παρτίδα εναρκτηρίων υλών.

Εάν χρησιμοποιούνται δοκιμές διαφορετικές από εκείνες που αναφέρονται στη φαρμακοποιία τότε θα πρέπει να παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι οι εναρκτήριες ύλες πληρούν τις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας αυτής.

Στις περιπτώσεις όπου κάποια ειδική προδιαγραφή ή άλλες διατάξεις που περιέχονται σε μονογραφία της ευρωπαϊκής ή της ελληνικής φαρμακοποιίας ενδέχεται να είναι ανεπαρκής για τη διασφάλιση της ποιότητας της ουσίας, ο ΕΟΦ μπορεί να ζητήσει καταλληλότερες από τον υπεύθυνο για την κυκλοφορία του προϊόντος.

Ο ΕΟΦ ενημερώνει γι' αυτό τις αρχές που είναι υπεύθυνες για την υπόψη φαρμακοποιία.

Ο υπεύθυνος για την κυκλοφορία του προϊόντος παρέχει στον ΕΟΦ κάθε σχετική πληροφορία για την προβαλλόμενη ανεπάρκεια και τις πρόσθετες αιτηθείσες προδιαγραφές.

Σε περίπτωση που μια πρώτη ύλη δεν περιλαμβάνεται ούτε στην ευρωπαϊκή ούτε στην ελληνική φαρμακοποιία, μπορεί να γίνει αποδεκτή η παραπομπή σε μονογραφία φαρμακοποιίας τρίτης χώρας.

Στην περίπτωση αυτή, ο αιτών υποβάλλει αντίγραφο της μονογραφίας συνοδευόμενο, εφόσον απαιτείται, από κείμενο για την εγκυρότητα των μεθόδων δοκιμής που περιέχονται στη μονογραφία και, κατά περίπτωση, από σχετική μετάφραση. Για δραστικά συστατικά, πρέπει να υποβάλονται αποδείξεις για την δυνατότητα ελέγχου της ποιότητάς τους μέσω της μονογραφίας.

2. Πρώτες ύλες που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία.

2.1 Πρώτες ύλες βιολογικής προελεύσεως.

Η περιγραφή θα δίνεται με τη μορφή μονογραφίας. Εφόσον είναι δυνατόν, η παραγωγή εμβολίων θα βασίζεται σε σύστημα ενοφθαλμισμού μικροοργανισμών παρτίδας και σε καθιερωμένες τράπεζες κυττάρων. Για την παραγωγή ανοσολογικών κτηνιατρικών προϊόντων που συνίσταται από ορούς, θα αναφέρεται η προέλευση, η γενική κατάσταση της υγείας και η ανοσολογική κατάσταση των ζώων στα οποία παράγονται. Πρέπει να χρησιμοποιούνται καθορισμένες μικτές πηγές υλικών (pool).

Η προέλευση και το ιστορικό των πρώτων υλών πρέπει να περιγράφεται και να τεκμηριώνεται. Στην περίπτωση πρώτων υλών του πεδίου της γενετικής μηχανικής οι πληροφορίες αυτές πρέπει να περιλαμβάνουν λεπτομέρειες,

όπως περιγραφή των αρχικών βακτηριακών κυττάρων ή στελεχών, κατασκευή του φορέα εκφράσεως (ονομασία, προέλευση, λειτουργία του αντιτύπου, ενισχυτή προαγωγέα και άλλα ρυθμιστικά στοιχεία), έλεγχο της ακολουθίας DNA ή αποτελεσματικώς εισαχθέντος RNA, ολιγονουκλεοτιδικές ακολουθίες πλασμιδικού φορέα σε κύτταρα, πλασμίδιο χρησιμοποιούμενο για αντιμόλυνση, προστιθέμενα ή αφαιρούμενα γονίδια, βιολογικές ιδιότητες του τελικού προϊόντος και τα εκφραζόμενα γονίδια, αριθμός αντιτύπων και γενετική σταθερότητα.

Υλικά ενοφθαλμισμού, συμπεριλαμβανομένων τραπεζών κυττάρων και ακατέργαστου ορού για παραγωγή αντιορού, ελέγχονται από πλευράς ταυτότητας και συνοδών παραγόντων.

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για κάθε ουσία βιολογικής προέλευσης που χρησιμοποιείται σε οποιοδήποτε στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας. Οι πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνουν:

- λεπτομέρειες για την πηγή των υλικών,
- λεπτομέρειες για οποιαδήποτε εφαρμοζομένη επεξεργασία, καθαρισμό και αδρανοποίηση, με στοιχεία για την εγκυρότητα των ελέγχων αυτών διαδικασίας και ελέγχων κατά τη διαδικασία.
- λεπτομέρειες για τους ελέγχους επιμολύνσεως που λαμβάνουν χώρα σε κάθε παρτίδα της ουσίας.

Εάν ανιχνευθεί ή υπάρχει υπόνοια για παρουσία συνοδών παραγόντων, το αντίστοιχο υλικό απορρίπτεται ή χρησιμοποιείται σε πολύ εξαιρετικές περιπτώσεις μόνον όταν η περαιτέρω επεξεργασία του προϊόντος διασφαλίζει την εξάλειψή του ή /και την αδρανοποίησή τους. Πρέπει να παρέχονται αποδείξεις για την εξάλειψη ή/και αδρανοποίηση αυτών των συνοδών παραγόντων.

Όταν χρησιμοποιούνται τράπεζες κυττάρων, πρέπει να καταδεικνύεται ότι τα χαρακτηριστικά των κυττάρων παραμένουν αναλλοίωτα μέχρι το ανώτατο όριο που χρησιμοποιείται για την παραγωγή.

Για ζώντα εξασθενημένα εμβόλια πρέπει να παρέχονται αποδείξεις ως προς τη σταθερότητα των χαρακτηριστικών εξασθενήσεως του ενοφθαλμίσματος (seed).

Εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να παρέχονται δείγματα της βιολογικής πρώτης ύλης ή των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται στις διαδικασίες ελέγχου, ώστε να μπορούν οι αρμόδιες αρχές να εκτελούν ελέγχους δοκιμών.

2.2 Πρώτες ύλες μη βιολογικής προελεύσεως.

Η περιγραφή πρέπει να δίνεται με τη μορφή μονογραφίας που να ανταποκρίνεται στους ακόλουθους τίτλους:

- η ονομασία της πρώτης ύλης, σύμφωνα με τα απαιτούμενα του σημείου Α.2. της παρούσης, συμπληρώνεται από τυχόν εμπορικά ή επιστημονικά συνώνυμα.
- η περιγραφή της πρώτης ύλης, διατυπούμενη με μορφή παρόμοια με εκείνη που χρησιμοποιείται σε περιγραφικό λήμα της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας.
- η λειτουργία της πρώτης ύλης.
- μέθοδοι ταυτοποιήσεως,
- η καθαριότητα θα περιγράφεται σε συνάρτηση με το συνολικό άθροισμα των προβλεπομένων προσμίξεων, ιδιαίτερα εκείνων που μπορεί να έχουν επιβλαβές αποτέλεσμα και, εφόσον είναι αναγκαίο, εκείνων οι οποίες, λαμβανομένου υπόψη του συνδυασμού ουσιών στις οποίες αναφέρεται η αίτηση, μπορούν να επηρεάσουν δυσμενώς τη σταθερότητα του φαρμακευτικού προϊόντος ή να στρεβλώσουν τα αποτελέσματα ανάλυσης. Πρέπει επίσης να δίνεται μια βραχεία περιγραφή των δοκιμών που διενεργούνται για τον προσδιορισμό της καθαρότητας κάθε παρτίδας της πρώτης ύλης.
- πρέπει επίσης να αναφέρονται τυχόν ειδικές προφυλάξεις που μπορεί να απαιτούνται κατά τη φύλαξη της πρώτης ύλης και, αν απαιτείται, ο χρόνος φύλαξης.

Δ. ΔΟΚΙΜΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ.

1. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν μια αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, βάσει του άρθρου 6 της παρούσας απόφασης περιλαμβάνουν στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου που διενεργούνται σε ενδιάμεσα προϊόντα με σκοπό τον έλεγχο της σταθερότητας της διαδικασίας παραγωγής και του τελικού προϊόντος.

2. Για αδρανοποιημένα εμβόλια ή εμβόλια αντιτοξινών, η αδρανοποίηση ή η παραγωγή αντιτοξινών ελέγχονται κατά τη διάρκεια κάθε γύρου παραγωγής αμέσως μετά τη διαδικασία αδρανοποίησης των βακτηρίων και αντιτοξινών αυτών.

Ε. ΔΟΚΙΜΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΕΛΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ Ή ΚΑΤΙΩΝ.

Τα πληροφοριακά στοιχεία που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας βάσει του άρθρου 6 της παρούσας απόφασης πρέπει να περιλαμβάνουν στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου στο τελικό προϊόν. Όταν υπάρχουν κατάλληλες μονογραφίες, αν χρησιμοποιούνται διαδικασίες ελέγχου και όρια διαφορετικά από εκείνα που αναφέρονται στις μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας, ή ελλείψει αυτών, στην ελληνική φαρμακοποιία, πρέπει να παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι αν το τελικό προϊόν εξεταζόταν με βάση τις μονογραφίες αυτές, θα πληρούσε τα ποιοτικά απαιτούμενα της φαρμακοποιίας αυτής για την υπόψη φαρμακευτική μορφή.

Η αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας πρέπει να περιλαμβάνει τις δοκιμές εκείνες που εκτελούνται σε αντιπροσωπευτικά δείγματα κάθε παρτίδας του τελικού προϊόντος. Πρέπει να αναφέρεται η συχνότητα των δοκιμών που δεν πραγματοποιούνται σε κάθε παρτίδα του τελικού προϊόντος. Πρέπει επίσης να αναφέρονται και όρια αποδέσμευσης.

1. Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος.

Μεταξύ των ελέγχων του τελικού προϊόντος, ακόμη κι αν έχουν γίνει κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας, περιλαμβάνονται και ορισμένοι έλεγχοι των γενικών χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Οι έλεγχοι αυτοί, όποτε εφαρμόζονται, αφορούν στον έλεγχο των μέσων όρων μαζών και μεγίστων αποκλίσεων, σε μηχανικές, φυσικές, χημικές ή μικροβιολογικές δοκιμές, φυσικά χαρακτηριστικά όπως η πυκνότητα, το pH, ο δείκτης διαθλάσεως κλπ.

Σε κάθε συγκεκριμένη περίπτωση για καθένα από τα χαρακτηριστικά αυτά, καθορίζονται από τον αιτούντα προδιαγραφές, με κατάλληλα όρια εμπιστοσύνης.

2. Ταυτοποίηση και δοκιμές προσδιορισμού δραστικών συστατικών.

Για όλες τις δοκιμές, η περιγραφή των τεχνικών αναλύσεων του τελικού προϊόντος πρέπει να παρατίθεται με μεγάλες λεπτομέρειες ώστε να μπορούν να αναπαραχθούν εύκολα.

Ο προσδιορισμός της βιολογικής δραστικότητάς του ή των δραστικών συστατικών πραγματοποιείται είτε σε α-

ντιπροσωπευτικό δείγμα από την παρτίδα παραγωγής είτε σε έναν αριθμό δοσολογικών μονάδων, που αναλύονται ανεξαρτήτως.

Όταν χρειάζεται, διενεργείται επίσης και ειδική δοκιμή για ταυτοποίηση.

Σε ορισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις όπου ο προσδιορισμός των δραστικών συστατικών, λόγω του μεγάλου αριθμού τους ή της παρουσίας τους σε πολύ μικρές ποσότητες, θα απαιτούσε επίπονη εργασία δύσκολη να γίνει σε κάθε παρτίδα παραγωγής, ο ποσοτικός προσδιορισμός ενός ή περισσοτέρων δραστικών συστατικών στο τελικό προϊόν μπορεί να παραλείπεται, με τη ρητή προϋπόθεση ότι τέτοιοι προσδιορισμοί διεξάγονται σε ενδιάμεσα στάδια και όσο το δυνατόν πρός το τέλος της διαδικασίας παραγωγής. Η ελάφρυνση αυτή δεν μπορεί να εφαρμοσθεί και στο χαρακτηρισμό των υπόψη ουσιών. Η απλοποιημένη αυτή τεχνική θα πρέπει να συμπληρώνεται με μια μέθοδο ποσοτικής εκτιμήσεως, η οποία δίνει τη δυνατότητα στον ΕΟΦ να ελέγχει αν το ανοσολογικό κτηνιατρικό προϊόν είναι σύμφωνο με τις προδιαγραφές συνθέσεως αφού αυτό διατεθεί στην αγορά.

3. Ταυτοποίηση και δοκιμή προσδιορισμού ανοσοενισχυτικών.

Στο μέτρο που υπάρχουν διαθέσιμες μέθοδοι ελέγχου, ελέγχονται και η ποσότητα και η φύση του ανοσοενισχυτικού και των συστατικών του στο τελικό προϊόν.

4. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός των συστατικών του εκδόχου.

Εφόσον είναι αναγκαίο, το ή τα έκδοχα υποβάλλονται τουλάχιστον σε ελέγχους ταυτοποιήσεως.

Η προτεινόμενη δοκιμή ελέγχου για την ταυτοποίηση των χρωστικών πρέπει να παρέχει τη δυνατότητα επαλήθευσης ότι οι χρωστικές αυτές επιτρέπονται βάσει της Υπ. απόφασης Α6α 9392/91/92 (Β΄ 233).

Για τα συντηρητικά είναι υποχρεωτικό να υπάρχει δοκιμή ως προς το ανώτερο και κατώτερο όριο για κάθε άλλο έκδοχο που μπορεί να προκαλέσει κάποια ανεπιθύμητη αντίδραση είναι υποχρεωτικό να υπάρχει δοκιμή για το ανώτερο όριο.

5. Δοκιμές ασφαλείας.

Εκτός από τα αποτελέσματα των δοκιμών που υποβάλλονται σύμφωνα με το μέρος 7 του παραρτήματος αυτού, πρέπει να υποβάλλονται και στοιχεία δοκιμών ασφαλείας. Οι δοκιμές αυτές είναι κατά προτίμηση μελέτες υπέρβασης δοσολογίας σε ένα τουλάχιστον από τα πιο ευαίσθητα ζωικά είδη προορισμού και τουλάχιστον στη συνιστώμενη οδό χορήγησης που θέτει το μεγαλύτερο κίνδυνο.

6. Δοκιμή στειρότητας και καθαρότητας.

Ανάλογα με τη φύση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου, τη μέθοδο και τις συνθήκες παρασκευής, πρέπει να εκτελούνται κατάλληλες δοκιμές για να ελέχεται η απουσία μολύνσεως από συνοδούς δευτερογενείς παράγοντες ή άλλες ουσίες.

7. Αδρανοποίηση.

Όπου είναι δυνατόν, πρέπει να διενεργείται ο έλεγχος αδρανοποίησης του προϊόντος στον τελικό περιέκτη.

8. Υπολειμματική υγρασία.

Κάθε παρτίδα λυόφιλου προϊόντος πρέπει να ελέγχεται για υπολειμματική υγρασία.

9. Σταθερότητα από παρτίδα σε παρτίδα.

Για να διασφαλίζεται ότι η αποτελεσματικότητα του προϊόντος είναι αναπαραγώγιμη από παρτίδα σε παρτίδα και να καταδεικνύεται η συμφωνία με τις προδιαγραφές, σε κάθε τελική (συνολική) παραγωγή ή κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος πρέπει να διενεργούνται δοκιμές αποτελεσματικότητας βασιζόμενες σε μεθόδους in vivo, συμπεριλαμβανομένων και των κατάλληλων υλικών αναφοράς όπου υπάρχουν, με ενδεδειγμένα όρια πιστότητας. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η δοκιμή αποτελεσματικότητας μπορεί να διενεργείται σε ένα ενδιάμεσο στάδιο, όσο το δυνατόν προς το τέλος της διαδικασίας παραγωγής.

Ζ. ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας βάσει του άρθρου 6 της παρούσας απόφασης υποβάλλονται σύμφωνα με τα ακόλουθα απαιτούμενα.

Πρέπει να δίνεται μια περιγραφή των δοκιμών που έγιναν για την υποστήριξη του χρόνου ζωής που προτείνεται από τον αιτούντα. Οι δοκιμές αυτές πρέπει να είναι μελέτες του πραγματικού χρόνου και να εκτελούνται σε επαρκή αριθμό παρτίδων παραγομένων σύμφωνα με την περιγραφείσα παραγωγική διαδικασία και σε προϊόντα περιεχόμενα στον τελικό περιέκτη. Στις δοκιμές αυτές περιλαμβάνονται βιολογικές και φυσικοχημικές δοκιμές σταθερότητας.

Τα συμπεράσματα πρέπει να περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα αναλύσεων που δικαιολογούν τον προτεινόμενο χρόνο ζωής κάτω από τις προτεινόμενες συνθήκες αποθηκεύσεως.

Στην περίπτωση προϊόντων που χορηγούνται στη τροφή, επίσης να δίνονται πληροφορίες σχετικά με το χρόνο ζωής του προϊόντος, σε διάφορα στάδια αναμείξεως, όταν αναμιγνύεται σύμφωνα με τις συνιστώμενες οδηγίες.

Όταν ένα τελικό προϊόν χρειάζεται να αποκατασταθεί πριν να χορηγηθεί απαιτούνται στοιχεία για τον προτεινόμενο χρόνο ζωής του αποκαθιστωμένου προϊόντος. Πρέπει να υποβάλλονται μαζί και στοιχεία πρός υποστήριξη του προτεινομένου χρόνου ζωής για το αποκατεστημένο προϊόν.

ΜΕΡΟΣ 7

ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Α. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.

1. Οι δοκιμασίες ασφαλείας δείχνουν τους πιθανούς κινδύνους από το ανοσολογικό κτηνιατρικό προϊόν που μπορούν να παρουσιασθούν υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσεως στα ζώα. Οι κίνδυνοι αυτοί αξιολογούνται σε σχέση με τα πιθανά οφέλη από τα σκευάσματα.

Όταν τα ανοσολογικά κτηνιατρικά προϊόντα αποτελούνται από ζώντες μικροοργανισμούς, ιδιαίτερα μικροοργανισμούς που θα μπορούσαν να αποβληθούν από εμβολιασμένα ζώα, αξιολογείται ο πιθανός κίνδυνος για μη εμβολιασμένα ζώα του ιδίου ή άλλου ενδεχομένως εκτιθέμενου ζωικού είδους.

2. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 6 της παρούσας απόφασης υποβάλλονται σύμφωνα με τις απαιτήσεις σημείου Β κατωτέρω.

3. Ο ΕΟΦ μεριμνά ώστε οι εργαστηριακές δοκιμές να διεξάγονται σύμφωνα με τις αρχές της ορθής εργαστηριακής πρακτικής που θεσπίσθηκαν με την αριθμ.Υπ. απόφαση 1146/88 (Β΄ 669).

Β. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ.

1. Οι δοκιμές ασφαλείας διενεργούνται στο ζωικό είδος προορισμού.

2. Η χρησιμοποιούμενη δόση αντιστοιχεί στη συνιστώ-

μενη για χρήση ποσότητα προϊόντος που περιέχει το μέγιστο τίτλο ή ισχύ για την οποία υποβάλλεται η αίτηση.

3. Τα δείγματα που χρησιμοποιούνται για τη δοκιμασία ασφαλείας λαμβάνονται από παρτίδα ή παρτίδες που παράγονται σύμφωνα με τη παραγωγική διαδικασία που περιγράφεται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

Γ. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ.

1. Ασφάλεια χορήγησης μιας δόσεως.

Το ανοσολογικό κτηνιατρικό προϊόν χορηγείται στη συνιστώμενη δόση και από κάθε συνιστώμενη οδό χορήγησης σε ζώα κάθε είδους και κατηγορίας για τις οποίες προορίζεται να χρησιμοποιηθεί, συμπεριλαμβανομένων ζώων στην ελάχιστη ηλικία χορηγήσεως. Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται για διαπίστωση συμπτωμάτων συστημικών και τοπικών αντιδράσεων. Όταν χρειάζεται οι μελέτες αυτές περιλαμβάνουν λεπτομερείς μεταθανάτιες μακροσκοπικές και μικροσκοπικές εξετάσεις του σημείου εγχύσεως. Καταγράφονται επίσης και άλλα αντικειμενικά κριτήρια, όπως η θερμοκρασία του ορθού και μετρήσεις αποδόσεων.

Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται μέχρις ότου δεν αναμένονται πλέον αντιδράσεις, σε όλες όμως τις περιπτώσεις, η παρατήρηση και εξέταση διαρκεί τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη χορήγηση.

2. Ασφάλεια χορήγησης μιας υπερδόσεως.

Σε ζώα των πλέον ευαισθήτων κατηγοριών του είδους προορισμού, χορηγείται από κάθε συνιστώμενη οδό χορήγησης μια υπέρδοση του ανοσολογικού κτηνιατρικού προϊόντος. Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται ως προς την παρουσία συμπτωμάτων από οργανικών συστημάτων και τοπικές αντιδράσεις. Καταγράφονται επίσης και άλλα αντικειμενικά κριτήρια όπως η θερμοκρασία του ορθού και μετρήσεις αποδόσεων.

Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται για 14 τουλάχιστον ημέρες μετά τη χορήγηση.

3. Ασφάλεια από επανειλημμένη χορήγηση μιας δόσεως.

Μπορεί να απαιτηθεί η επανειλημμένη χορήγηση μιας δόσεως για να αποκαλυφθούν τυχόν ανεπιθύμητες επιδράσεις από τη χορήγηση αυτή. Οι δοκιμές αυτές εκτελούνται στις πιο ευαίσθητες κατηγορίες του ζωικού είδους προορισμού, χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη οδό χορήγησης.

Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται για 14 τουλάχιστον ημέρες μετά από την τελευταία χορήγηση για τυχόν σημεία οργανικής ή τοπικής αντιδράσεως. Καταγράφονται επίσης και άλλα αντικειμενικά κριτήρια, όπως θερμοκρασία ορθού και μετρήσεις αποδόσεων.

4. Εξέταση αναπαραγωγικής αποδόσεως.

Η εξέταση της αναπαραγωγικής αποδόσεως γίνεται όταν υπάρχουν στοιχεία που αφήνουν υποψίες ότι η πρώτη ύλη από την οποία προέρχεται το προϊόν μπορεί να αποτελεί εν δυνάμει παράγοντα κινδύνου. Η απόδοση στην αναπαραγωγή αρρένων και θηλέων εγκύων και μη εγκύων, διερευνάται με τη συνιστώμενη δόση και χρησιμοποιώντας όλες τις προτεινόμενες οδούς χορηγήσεως. Επί πλέον διερευνώνται τυχόν επιβλαβείς επιδράσεις στους απογόνους, όπως επίσης και τυχόν τερατογονικές επιδράσεις και αποβολή εμβρύου.

Οι μελέτες αποτελούν μέρος ενδεχομένως των μελετών ασφαλείας που περιγράφονται στο σημείο 1 ανωτέρω.

5. Εξέταση ανοσολογικών λειτουργιών.

Όπου το ανοσολογικό κτηνιατρικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την ανοσολογική ανταπόκριση του εμβολιασμένου ζώου ή των απογόντων του, πρέπει να διενεργούνται κατάλληλες δοκιμές για τις ανοσολογικές λειτουργίες.

6. Ειδικά απαιτούμενα για ζώντα εμβόλια.

6.1. Διάδοση του εμβολιακού στελέχους.

Ερευνάται η διάδοση του εμβολιακού στελέχους από εμβολιασμένα σε μη εμβολιασμένα ζώα προορισμού, χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη οδό χορηγήσεως, η οποία παρουσιάζει και τις περισσότερες πιθανότητες να συμβεί κάτι τέτοιο. Ακόμη, μπορεί να είναι αναγκαίο να ερευνηθεί η διάδοση σε είδη εκτός των ειδών προορισμού που παρουσιάζουν μεγάλη ευαισθησία σε ζωντανό εμβολιακό στέλεχος.

6.2. Διασπορά στο εμβολιασμένο ζώο.

Ελέγχονται ως πρός την παρουσία του μικροοργανισμού τα κόπρανα, τα ούρα, το γάλα, τα αυγά, οι στοματικές, ρινικές και άλλες εκκρίσεις.

Ακόμη, μπορεί να απαιτηθούν μελέτες για τη διασπορά του στελέχους του εμβολίου στο σώμα, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στα σημεία που παρατηρείται έντονος πολλαπλασιασμός του μικροοργανισμού. Στην περίπτωση ζώντων εμβολίων για ιδιαίτερα διαδεδομένες νόσους ζώων που προορίζονται για παραγωγή τροφίμων, πρέπει οι μελέτες αυτές να γίνονται οπωσδήποτε.

6.3. Επαναφορά λοιμογόνου δράσεως των εξασθενημένων εμβολίων.

Ερευνάται η επαναφορά της λοιμογόνου δράσεως σε υλικό σειριακής διόδου, που είναι ελάχιστα εξασθενημένο, μεταξύ του κυρίου ενοφθαλμίσματος και του τελικού προϊόντος. Ο αρχικός εμβολιασμός διενεργείται χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη οδό χορηγήσεως, που είναι η πιθανότερη να οδηγήσει σε επαναφορά της λοιμογόνου δράσεως. Γίνονται τουλάχιστον πέντε στη σειρά δίοδοι σε ζώα του είδους προορισμού. Όταν αυτό δεν είναι τεχνικά δυνατό λόγω αδυναμίας επαρκούς πολλαπλασιασμού του μικροοργανισμού, διενεργούνται όσο το δυνατόν περισσότερες δίοδοι στο είδος προορισμού. Αν χρειάζεται μπορεί να γίνεται in vitro πολλαπλασιασμός του μικροοργανισμού μεταξύ διόδων in vivo. Οι δίοδοι πραγματοποιούνται από την οδό χορήγησης που είναι η πιθανότερη να οδηγήσει σε επαναφορά της λοιμογόνου δράσεως.

6.4 Βιολογικές ιδιότητες του εμβολιακού στελέχους.

Μπορεί να είναι αναγκαίες και άλλες δοκιμές για να προσδιορισθούν όσο το δυνατό ακριβέστερα, οι ενδογενείς βιολογικές ιδιότητες του στελέχους του εμβολίου (π.χ. νευροτροπισμός).

6.5 Ανασυνδυασμός ή γενομική ανακατάταξη στελεχών.

Εξετάζεται η πιθανότητα ασυνδυασμού ή γενομικής ανακατάταξης με το φυσικό ή άλλα στελέχη.

7. Μελέτη καταλοίπων.

Για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά προϊόντα, δεν είναι κανονικά αναγκαίο να γίνεται μελέτη καταλοίπων. Εν τούτοις, όταν στην παρασκευή των ανοσολογικών κτηνιατρικών προϊόντων χρησιμοποιούνται ανοσοενισχυτικά ή και συντηρητικά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα παρεμονής καταλοίπων στα τρόφιμα. Εφόσον απαιτείται, πρέπει να ερευνώνται οι επιδράσεις των καταλοίπων αυτών. Ακόμα, στην περίπτωση ζώντων εμβολίων για ασθένειες ζώων που μεταδίδονται στον άνθρωπο, πέραν από τις μελέτες που περιγράφονται στο σημείο 6.2. ανωτέρω, μπορεί να απαιτείται και ο προσδιορισμός των καταλοίπων στο σημείο εγχύσεως.

Πρέπει να υποβάλλεται πρόταση για περίοδο αναμονής και να εξετάζεται η επάρκειά της σε σχέση και με τυχόν διενεργηθείσες μελέτες καταλοίπων.

8. Αλληλεπιδράσεις.

Οποιεσδήποτε γνωστές αλληλεπιδράσεις με άλλα προϊόντα πρέπει να αναφέρονται.

Δ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ.

Εκτός των περιπτώσεων που δεν δικαιολογούνται, τα αποτελέσματα από τις εργαστηριακές μελέτες πρέπει να συμπληρώνονται και με στοιχεία από μελέτες κάτω από φυσικές συνθήκες.

Ε. ΟΙΚΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ.

Σκοπός της μελέτης της οικοτοξικότητας ενός ανοσολογικού κτηνιατρικού προϊόντος είναι να εκτιμηθούν οι πιθανές βλαβερές επιδράσεις που μπορεί να έχει η χρήση του προϊόντος στο περιβάλλον και να ερευνηθούν τυχόν μέτρα προφυλάξεως, που μπορεί να χρειάζονται για τη μείωση των κινδύνων αυτών.

Η εκτίμηση της οικοτοξικότητας είναι υποχρεωτική για κάθε αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για ανοσολογικό κτηνιατρικό προϊόν, εκτός από αιτήσεις που υποβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 6 της παρούσας απόφασης.

Η εκτίμηση γίνεται κανονικά σε δύο φάσεις:

Η πρώτη φάση της εκτίμησης γίνεται πάντοτε. Ο ερευνητής εκτιμά τον πιθανό βαθμό έκθεσης του περιβάλλοντος στο προϊόν, στα δραστικά του συστατικά ή στους μεταβολίτες τους, λαμβάνοντας υπόψη:

το είδος προορισμού και το προτεινόμενο υπόδειγμα χρήσεως (π.χ. μαζική θεραπευτική αγωγή ή εξατομικευμένη χορήγηση).

τη μέθοδο χορηγήσεως, ιδιαίτερα τον πιθανό βαθμό κατά τον οποίο το προϊόν εισέρχεται απευθείας στο οικοσύστημα.

την πιθανή απέκκριση του προϊόντος των δραστικών του συστατικών ή των μεταβολιτών τους στο περιβάλλον από τα υποστάντα θεραπευτική αγωγή ζώα, όπως και την παρατεινόμενη παραμονή των απεκκρίσεων αυτών,

την καταστροφή των μη χρησιμοποιουμένων προϊόντων ή των υπολειμμάτων.

Εάν τα συμπεράσματα της πρώτης φάσεως φανερώνουν πιθανή έκθεση του περιβάλλοντος στο προϊόν, ο αιτών προχωρεί σε δεύτερη φάση και αξιολογεί την πιθανή οικοτοξικότητα του προϊόντος. Για το σκοπό αυτό εξετάζει την έκταση και διάρκεια της έκθεσης του περιβάλλοντος στο προϊόν, και τα στοιχεία για τις φυσικές/ή χημικές, φαρμακολογικές ή/και τοξικολογικές ιδιότητες της λαμβανομένης ενώσεως κατά τη διεξαγωγή των άλλων ελέγχων και δοκιμασιών που απαιτούνται με την απόφαση αυτή. Αν είναι αναγκαίο, διενεργούνται και περαιτέρω έρευνες για τις επιπτώσεις του προϊόντος (έδαφος, νερό, αέρας, υδάτινα συστήματα, οργανισμοί για τους οποίους δεν προορίζεται το προϊόν).

Οι περαιτέρω έρευνες πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τα πρωτόκολλα δοκιμασιών που παρατίθενται στο παράρτημα V του Π.Δ. 329/1983 (Α 118 και 140) όπως τροποποιήθηκε τελευταία με την Υπ. Απ. ΑΧΣ 480/93 (Β' 539) όπου το τελικό σημείο δεν καλύπτεται επαρκώς από αυτά, σύμφωνα με άλλα διεθνώς αναγνωρισμένα πρωτόκολλα για το κτηνιατρικό φάρμακο ή / και το ή τα δραστικά του συστατικά ή / και τους απεκκρινόμενους μεταβολίτες, κατά περίπτωση. Ο αριθμός και οι τύποι των δοκιμών και τα κριτήρια για την αξιολόγησή τους εξαρτώνται από το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως.

ΜΕΡΟΣ 8.
ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Α. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.

1. Σκοπός των δοκιμασιών που περιγράφονται στο μέρος αυτό είναι να καταδείξουν ή επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού προϊόντος. Κάθε αξίωση που γίνεται από τον αιτούντα για τις ιδιότητες, αποτελέσματα και χρήση του προϊόντος πρέπει να υποστηρίζονται πλήρως από τα αποτελέσματα ειδικών δοκιμασιών που περιλαμβάνονται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

2. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν αιτήσεις για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 6 της παρούσας απόφασης πρέπει να υποβάλλονται σύμφωνα με τα κατωτέρω απαιτούμενα.

3. Όλες οι κτηνιατρικές κλινικές δοκιμές πρέπει να εκτελούνται με βάση ένα πλήρως ελεγμένο λεπτομερώς πρωτόκολλο δοκιμών το οποίο θα αναφέρεται γραπτώς πριν από την έναρξη της δοκιμής. Τα πειραματόζωα πρέπει να είναι κάτω από κτηνιατρική επίβλεψη από πλευράς ευζωίας, πλευρά η οποία και θα λαμβάνεται πλήρως υπόψη κατά την εκπόνηση οποιουδήποτε πρωτοκόλλου δοκιμών.

Απαιτούνται προκαθορισμένες συστηματικές γραπτές διαδικασίες για την οργάνωση, διεξαγωγή, συλλογή στοιχείων, τεκμηρίωση και επαλήθευση των κλινικών δοκιμών.

4. Πριν αρχίσει οποιαδήποτε δοκιμή, πρέπει να λαμβάνεται και να τεκμηριώνεται η κατόπιν ενημερώσεως συναίνεση του κατόχου των ζώων που θα χρησιμοποιηθούν στη δοκιμή. Ειδικότερα, ο κάτοχος των ζώων πρέπει να ενημερώνεται γραπτώς σχετικά με τις συνέπειες που μπορεί να έχει η συμμετοχή στη δοκιμή όσον αφορά τη μετέπειτα διάθεση των υποβληθέντων σε θεραπευτική αγωγή ζώων ή τη λήψη τροφίμων από τα ζώα αυτά. Αντίγραφο της ανακοίνωσης αυτής, υπογεγραμμένη και χρονολογημένη από τον κάτοχο των ζώων, περιλαμβάνεται στην τεκμηρίωση της δοκιμής.

5. Αν η δοκιμή δεν πραγματοποιείται με τυφλά, οι διατάξεις των άρθρων 44 έως 48 της παρούσας απόφασης εφαρμόζονται κατ' αναλογία στην επισήμανση των παρασκευασμάτων που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν σε κτηνιατρικές κλινικές δοκιμές. Σε κάθε περίπτωση, στην επισήμανση πρέπει να αναγράφεται ευκρινώς και ανεξίτηλα η φραση «κτηνιατρική δοκιμή μόνο».

Β. ΓΕΝΙΚΑ ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΑ.

1. Η επιλογή των στελεχών των εμβολίων πρέπει να δικαιολογείται βάσει επιζωοτιολογικών δεδομένων.

2. Οι δοκιμασίες αποτελεσματικότητας που εκτελούνται στο εργαστήριο πρέπει να είναι ελεγχόμενες δοκιμασίες, συμπεριλαμβανομένων και των μη υποβαλλομένων σε αγωγή ζώων - μαρτύρων.

Γενικά οι δοκιμασίες αυτές πρέπει να υποστηρίζονται από δοκιμασίες που εκτελούνται υπό φυσικές συνθήκες, συμπεριλαμβανομένων και μη υποβαλλομένων σε αγωγή ζώων - μαρτύρων.

Όλες οι δοκιμασίες πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες έτσι ώστε να είναι αναπαραγώγιμες σε δοκιμασίες ελέγχου, διενεργούμενες μετά από αίτηση των αρμοδίων αρχών. Ο ερευνητής πρέπει να καταδεικνύει την εγκυρότητα όλων των χρησιμοποιουμένων τεχνικών. Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να παρουσιάζονται όσο το δυνατόν ακριβέστερα.

Όλα τα αποτελέσματα, ευνοϊκά ή μη, πρέπει να αναφέρονται.

3. Η αποτελεσματικότητα ενός ανοσολογικού κτηνιατρικού προϊόντος καταδεικνύεται για κάθε είδος ζώου προορισμού που συνιστάται για εμβολιασμό, από κάθε συνιστώμενη οδό χορηγήσεως και χρησιμοποιώντας το προτεινόμενο χρονοδιάγραμμα χορηγήσεως. Πρέπει να αξιολογείται επαρκώς η επίδραση των παθητικών αποκτούμενων και μέσω της μητέρας αντισωμάτων στην αποτελεσματικότητα ενός εμβολίου. Κάθε αξίωση σχετική με την έναρξη και τη διάρκεια της προστασίας πρέπει να υποστηρίζεται με στοιχεία από δοκιμασίες.

4. Η αποτελεσματικότητα καθενός από τα συστατικά πολυδύναμων και συνδυασμένων ανοσολογικών κτηνιατρικών προϊόντων πρέπει να καταδεικνύεται. Εάν το προϊόν συνίσταται για χορήγηση σε συνδυασμό ή ταυτόχρονα με κάποιο άλλο κτηνιατρικό φάρμακο, πρέπει να αποδεικνύεται ότι αυτά είναι συμβατά.

5. Όταν ένα προϊόν αποτελεί μέρος εμβολιακού σχήματος που συνιστάται από τον αιτούντα, πρέπει να καταδεικνύεται η επίδραση από τον αρχικό εμβολιασμό ή τον αναμνηστικό εμβολιασμό ή η συμβολή του προϊόντος στην αποτελεσματικότητα του εμβολιακού σχήματος ως σύνολου.

6. Η χρησιμοποιούμενη δόση πρέπει να αντιστοιχεί με την ποσότητα του προϊόντος που συνιστάται να χρησιμοποιείται και να περιέχει τον ελάχιστο τίτλο ή ισχύ για το οποίο υποβάλλεται η αίτηση.

7. Τα δείγματα που χρησιμοποιούνται για δοκιμασίες αποτελεσματικότητας πρέπει να λαμβάνονται από παρτίδα ή παρτίδες που παράγονται σύμφωνα με την παραγωγική διαδικασία που περιγράφεται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

8. Για διαγνωστικά ανοσολογικά κτηνιατρικά προϊόντα που χορηγούνται σε ζώα, ο αιτών πρέπει να υποδεικνύει πως πρέπει να ερμηνεύονται οι αντιδράσεις στο προϊόν.

Γ. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ.

1. Βασικά οι δοκιμασίες που αποσκοπούν να καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα πρέπει να πραγματοποιούνται κάτω από σωστά ελεγχόμενες εργαστηριακές συνθήκες με την τεχνητή μόλυνση που γίνεται, μετά από τη χορήγηση του ανοσολογικού κτηνιατρικού προϊόντος στο ζώο προορισμού, κάτω από τις συνιστώμενες συνθήκες χρήσεως. Κατά το δυνατόν, οι συνθήκες υπό τις οποίες πραγματοποιείται η τεχνητή μόλυνση πρέπει να προσομοιάζουν προς τις φυσικές συνθήκες μολύνσεως π.χ. από πλευράς ποσότητας του μικροοργανισμού τεχνητής μόλυνσης και οδού χορηγήσεως αυτής.

2. Εφόσον είναι δυνατόν, ο ανοσολογικός μηχανισμός (κυτταρικός / χημικός / γενικές τάξεις ανοσοσφαιρίνης) ο οποίος ενεργοποιείται μετά τη χορήγηση του ανοσολογικού κτηνιατρικού προϊόντος στα ζώα προορισμού διαμέσου της συνιστώμενης οδού χορηγήσεως, πρέπει να προσδιορίζεται και να τεκμηριώνεται.

Δ. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ.

1. Εκτός εάν υπάρχει αιτιολόγηση για το αντίθετο, τα αποτελέσματα από τις εργαστηριακές δοκιμασίες πρέπει να συμπληρώνονται με στοιχεία από δοκιμασίες κάτω από φυσικές συνθήκες.

2. Αν οι εργαστηριακές δοκιμές δεν μπορούν να στηρίξουν τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα, μπορεί να γίνουν δεκτές και οι δοκιμασίες υπό φυσικές συνθήκες μόνο.

ΜΕΡΟΣ 9.

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ.

Α. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.

Όπως σε κάθε επιστημονική εργασία, ο φάκελος των μελετών ασφαλείας και αποτελεσματικότητας περιλαμβάνει μια εισαγωγή που εισάγει το θέμα και υποδεικνύει τις δοκιμές που διενεργήθηκαν σύμφωνα με τα μέρη 7 και 8, όπως επίσης και μια περίληψη, με παραπομπές στην υπάρχουσα βιβλιογραφία. Οποιαδήποτε παράλειψη ελέγχων ή δοκιμασιών που περιλαμβάνονται στα μέρη 7 και 8 πρέπει να επισημαίνεται και να τίθεται υπό συζήτηση.

Β. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ.

Σε όλες τις μελέτες πρέπει να παρέχονται τα ακόλουθα:

1. Μια περίληψη.
2. Η ονομασία του φορέα που διενήργησε τις μελέτες.
3. Λεπτομερές πειραματικό πρωτόκολλο το οποίο να περιλαμβάνει περιγραφή των χρησιμοποιηθεισών μεθόδων, συσκευών και υλικών, στοιχεία ως προς τα είδη, φυλή ή γένος των ζώων, κατηγορίες ζώων, από όπου αυτές ελήφθησαν, ταυτοποίηση και αριθμό ζώων, τις συνθήκες κάτω από τις οποίες εκτράφηκαν και διετράφησαν (αναφερομένων μεταξύ άλλων και αν ήταν απηλλαγμένα από προσδιορισμένους παθογόνους παράγοντες ή / και προσδιορισμένα αντισώματα, τη φύση και τη ποσότητα τυχόν προσθέτων που περιείχοντο στις ζωοτροφές), τη δόση, την οδό, το χρονοδιάγραμμα και ημερομηνίες χορηγήσεως και περιγραφή των χρησιμοποιηθεισών στατιστικών μεθόδων.
4. Στη περίπτωση ζώων - μαρτύρων, αν σε αυτά δόθηκε (placembo) ή δεν υποβλήθηκαν καθόλου σε αγωγή.
5. Κάθε γενική ή εξατομικευμένη παρατήρηση και τα επιτευχθέντα αποτελέσματα (με μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις), ευνοϊκά ή μη. Τα στοιχεία πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε τα αποτελέσματα να μπορούν να αξιολογηθούν επισταμένως, ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από τον συγγραφέα. Τα ανεπεξέργαστα στοιχεία πρέπει να παρουσιάζονται σε πίνακες. Τα αποτελέσματα, εν είδει επεξηγήσεως και απεικονίσεως, μπορούν να συνοδεύονται από αναπαραγωγές στοιχείων καταγραφής, φωτομικρογραφίες κλπ.
6. Τη φύση, τη συχνότητα και τη διάρκεια των παρατηρηθεισών ανεπιθυμήτων ενεργειών.
7. Τον αριθμό των ζώων που αποσύρθηκαν πρόωρα από τις μελέτες και τους λόγους της απόσυρσης.
8. Μια στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όταν αυτό απαιτείται από τον προγραμματισμό των δοκιμών, και τις διακυμάνσεις των στοιχείων.
9. Την εμφάνιση και πορεία συνδράμουσας νόσου.
10. Κάθε λεπτομέρεια σχετικά με φάρμακα (εκτός από το υπό μελέτη προϊόν), η χορήγηση των οποίων ήταν αναγκαία κατά την πορεία της μελέτης.
11. Μια αντικειμενική εξέταση των ληφθέντων αποτελεσμάτων, με συμπεράσματα ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος.

Γ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ.

Τα πληροφοριακά στοιχεία που αφορούν τις μελέτες υπό φυσικές συνθήκες πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερή για να μπορεί να γίνει αντικειμενική κρίση επ' αυτών. Πρέπει να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

1. Μια περίληψη .
2. Το όνομα, τη διεύθυνση, το λειτούργημα και τους τίτλους του ασχοληθέντος ερευνητή.

3. Τον τόπο και την ημερομηνία χορηγήσεως, το όνομα και τη διεύθυνση του κατόχου των ζώων.

4. Λεπτομέρειες του πρωτοκόλλου δοκιμασίας με μια περιγραφή των χρησιμοποιηθεισών μεθόδων, συσκευών και υλικών, στοιχεία για την οδό χορήγησης, το χρονοδιάγραμμα χορήγησης, τη δόση, τις κατηγορίες των ζώων, τη διάρκεια της παρατηρήσεως, την ορολογική ανταπόκριση και άλλες έρευνες που έγιναν στα ζώα μετά τη χορήγηση.

5. Στην περίπτωση ζώων μαρτύρων, αν σε αυτά χορηγήθηκε ψευδοφάρμακο ή δεν υπεβλήθησαν καθόλου σε θεραπεία.

6. Ταυτοποίηση των υποβληθέντων σε αγωγή ζώων και των ζώων - μαρτύρων (συλλογική ή ατομική, κατά περίπτωση), όπως είδος, φυλή, γένος, ηλικία, βάρος, φύλο, φυσιολογική κατάσταση.

7. Σύντομη περιγραφή της μεθόδου εκτροφής και διατροφής, αναφέροντας τη φύση και τη ποσότητα τυχόν προσθέτων που περιείχοντο στις ζωοτροφές.

8. Όλα τα στοιχεία για παρατηρήσεις, αποδόσεις και αποτέλεσματα, (με μέσους όρους και τυπική απόκλιση) όταν οι δοκιμές και οι μετρήσεις διεξήχθησαν σε άτομα, πρέπει να παρέχονται ατομικά στοιχεία.

9. Όλες τις παρατηρήσεις και αποτελέσματα των μελετών, ευνοϊκά ή μη, με πλήρη αναφορά των παρατηρήσεων και των αποτελεσμάτων των αντικειμενικών δοκιμών δραστικότητας που απαιτούνται για την αξιολόγηση του προϊόντος. Οι χρησιμοποιηθείσες τεχνικές πρέπει να προσδιορίζονται και να επεξηγείται η σημαντικότητα τυχόν διακυμάνσεων στα αποτελέσματα.

10. Επίδραση στην απόδοση των ζώων (π.χ. ωοτοκία, παραγωγή γάλακτος, αναπαραγωγική ικανότητα).

11. Ο αριθμός των ζώων που αποσύρθηκαν πρώιμα από τις μελέτες και οι λόγοι για την απόσυρση αυτή.

12. Τη φύση, τη συχνότητα και τη διάρκεια παρατηρηθεισών παρενεργειών.

13. Την εμφάνιση και πορεία τυχόν παρεμπίπτουσας ασθένειας.

14. Κάθε λεπτομέρεια σχετική με φάρμακα (εκτός από το υπό μελέτη προϊόν) που χορηγήθηκαν είτε πριν είτε ταυτόχρονα με το εξεταζόμενο προϊόν ή κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατηρήσεως, λεπτομέρειες για τυχόν παρατηρηθείσες αλληλεπιδράσεις.

15. Μια αντικειμενική εξέταση των ληφθέντων αποτελεσμάτων παρατιθέμενων συμπερασμάτων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος.

Δ. ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.

Πρέπει να εξάγονται γενικά συμπεράσματα για όλα τα αποτελέσματα των ελέγχων και δοκιμασιών που πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τα μέρη 7 και 8. Σε αυτά πρέπει να περιέχεται μια αντικειμενική εξέταση όλων των ληφθέντων αποτελεσμάτων και να εκφέρεται συμπέρασμα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου.

Ε. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ.

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές που αναφέρονται στη περίληψη που μνημονεύεται στο σημείο Α. πρέπει να παρατίθενται λεπτομερώς.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β΄

.... 1. Πρωτότυπο: Για τον παρασκευαστή ή προμηθευτή.
.... 2. Αντίγραφο: Για τον Κτηνίατρο
.... 3. « Για τον Κτηνοτρόφο ή τον κάτοχο του ζώου.
....
.... 4. « Για τη Νομοκτηνιατρική Υπηρεσία.

Ονοματεπώνυμο και δ/νση Κτηνιάτρου
που συντάσσει τη συνταγή.

Φυλάσσεται επι: 3 έτη

ΣΥΝΤΑΓΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥΧΟΥ ΖΩΟΤΡΟΦΗΣ

Η παρούσα συνταγή μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια μόνο φορά

Όνομα ή εταιρική επωνυμία και διεύθυνση του παρασκευαστή ή προμηθευτή της φαρμακούχου ζωροφής: ....
....

Όνομα και διεύθυνση Κτηνοτρόφου ή του Κατόχου των ζώων: ....
....

Περιγραφή και αριθμός των ζώων : ....
....

Νόσος προς θεραπεία : ....
....

Ονομασία των εγκεκριμένων φαρμακούχων προμιγμάτων : ....

Ποσότητα της φαρμακούχου ζωοτροφής: ....

Ιδιαίτερες συστάσεις προς τον Κτηνοτρόφο :

Αναλογία φαρμακούχου ζωοτροφής στο ημερήσιο σιτηρέσιο, συχνότητα λήψης και διάρκεια αγωγής: ....

Χρόνος αναμονής πριν από τη σφαγή ή τη διάθεση στην αγορά προϊόντων που προέρχονται από ζώα τα οποία υποβλήθηκαν σε συγκεκριμένη θεραπεία : ....
....

Συμπληρώνεται από τον παρασκευαστή
ή τον εγκεκριμένο θεραπευτή :

Ημερομηνία παράδοσης : ....

Προθεσμία διατήρησης : ....

(Υπογραφή του παρασκευαστή ή
του εγκεκριμένου προμηθευτή)

(Χειρόγραφη υπογραφή του κτηνιάτρου)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ΄
ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΠΟΥ ΣΥΝΟΔΕΥΕΙ ΤΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥΧΕΣ ΖΩΟΤΡΟΦΕΣ
ΠΟΥ ΠΡΟΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΟ ΕΜΠΟΡΙΟ.

Όνομα ή εταιρική επωνυμία και διεύθυνση του παρασκευαστή ή του εγκεκριμένου προμηθευτή: ....

....

....

....

Ονομασία της φαρμακούχου ζωοτροφής : ....
- Είδος ζώου για το οποίο προορίζεται η φαρμακούχος ζωοτροφή : ....
- Ονομασία και σύνθεση του εγκεκριμένου φαρμακούχου προμίγματος :..
- Δοσολογία εγκεκριμένου φαρμακούχου προμίγματος, στη φαρμακούχο ζωοτροφή:..............................
Ποσότητα της φαρμακούχου ζωοτρφής : ....
Ονομασία και διεύθυνση του παραλήπτη : ....

....

....

....

Πιστοποιείται ότι η ανωτέρω περιγραφόμενη φαρμακούχος ζωοτροφή έχει παρασκευαστεί από άτομο που έχει σχετική άδεια, σύμφωνα με το Τμήμα 3 της παρούσας. ....

Τόπος και ημερομηνία

....

(υπογραφή)
όνομα και ιδιότητα

Σφραγίδα της κτηνιατρικής
υπηρεσίας ή κάθε άλλης
αρμόδιας αρχής.

Η παρούσα να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 2 Απριλίου 1998

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ

ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ
Γ. ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ

Ο ΥΦΥΠΟΥΡΓΟΣ ΓΕΩΡΓΙΑΣ
Β. ΓΕΡΑΝΙΔΗΣ

ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ

ΕΦΗΜΕΡΙΔΑ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΟΥ 34 * ΑΘΗΝΑ 104 32 * TELEX 223211 YPET GR * FAX 52 34 312

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΕΞΥΠΗΡΕΤΗΣΗΣ ΠΟΛΙΤΩΝ

ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ Σολωμού 51		ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΑ ΓΡΑΦΕΙΑ ΠΩΛΗΣΗΣ Φ.Ε.Κ.	
Πληροφορίες δημοσιευμάτων Α.Ε. - Ε.Π.Ε.	5225 761	ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ	
	5230 841	Βασ. Όλγας 188, 1ος όρ. - Τ.Κ. 546 55	(031) 423 956
Πληροφορίες δημοσιευμάτων λοιπών Φ.Ε.Κ.	5225 713	ΠΕΙΡΑΙΑΣ	4136 402
	5249 547	Νικήτα 6-8 Τ.Κ. 185 31	4171 307
Πώληση Φ.Ε.Κ.	5239 762	ΠΑΤΡΑ	(061) 271 249
Φωτοαντίγραφα παλαιών Φ.Ε.Κ.	5248 141	Κορίνθου 327 Τ.Κ. 262 23	224 581
Βιβλιοθήκη παλαιών Φ.Ε.Κ.	5248 188	ΙΩΑΝΝΙΝΑ	
Οδηγίες για δημοσιεύματα Α.Ε. - Ε.Π.Ε.	5248 785	Διοικητήριο Τ.Κ. 454 44	(0651) 21 901
Εγγραφή Συνδρομητών Φ.Ε.Κ. και		ΚΟΜΟΤΗΝΗ	(0531) 22 637
αποστολή Φ.Ε.Κ.	5248 320	Δημοκρατίας 1 Τ.Κ. 691 00	26 522

ΤΙΜΗ ΦΥΛΛΩΝ ΕΦΗΜΕΡΙΔΟΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ	- Μέχρι 8 σελίδες 200 δρχ. - Από 8 σελίδες και άνω προσαύξηση 100 δρχ. ανά 8σέλιδο ή μέρος αυτού

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ Φ.Ε.Κ.

Τεύχος	Κ.Α.Ε. Προϋπολογισμού 2531	Κ.Α.Ε. εσόδου υπέρ ΤΑΠΕΤ 3512
Α' (Νόμοι, Π.Δ., Συμβάσεις κ.λπ.)	60.000 δρχ.	3.000 δρχ.
Β' (Υπουργικές αποφάσεις κ.λπ.)	70.000 »	3.500 »
Γ' (Διορισμοί, απολύσεις κ.λπ. Δημ. Υπαλλήλων)	15.000 »	750 »
Δ' (Απαλλοτριώσεις, πολεοδομία κ.λπ.)	70.000 »	3.500 »
Αναπτυξιακών Πράξεων (Τ.Α.Π.Σ.)	30.000 »	1.500 »
Ν.Π.Δ.Δ. (Διορισμοί κ.λπ. προσωπικού Ν.Π.Δ.Δ.)	15.000 »	750 »
Παράρτημα (Πίνακες επιτυχόντων διαγωνισμών κ.τλ.)	5.000 »	250 »
Δελτίο Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας (Δ.Ε.Β.Ι.)	10.000 »	500 »
Ανωτάτου Ειδικού Δικαστηρίου (Α.Ε.Δ.)	3.000 »	150 »
Προκηρύξεων Α.Σ.Ε.Π.	10.000 »	500 »
Ανωνύμων Εταιρειών & Ε.Π.Ε.	250.000 »	12.500 »
ΓΙΑ ΟΛΑ ΤΑ ΤΕΥΧΗ ΕΚΤΟΣ Α.Ε. & Ε.Π.Ε.	250.000 »	12.500 »

* Οι συνδρομές του εσωτερικού προπληρώνονται στα Δημόσια Ταμεία που δίδουν αποδεικτικό είσπραξης (διπλότυπο) το οποίο με τη φροντίδα του ενδιαφερομένου πρέπει να στέλνεται στην Υπηρεσία του Εθνικού Τυπογραφείου.
* Οι συνδρομές του εξωτερικού επιβαρύνονται πέραν των ανωτέρω αναφερομένων ποσών με τα ταχυδρομικά τέλη και μπορεί να στέλνονται με επιταγή και σε ανάλογο συνάλλαγμα στο Διευθυντή Διαχείρισης του Εθνικού Τυπογραφείου.
* Η πληρωμή του ποσοστού του ΤΑΠΕΤ που αντιστοιχεί σε συνδρομές, εισπράττεται στην Αθήνα από το Ταμείο του ΤΑΠΕΤ (Σολωμού 51 - Αθήνα) και στις άλλες πόλεις από τα Δημόσια Ταμεία.
* Οι συνδρομητές του εξωτερικού μπορούν να στέλνουν το ποσό του ΤΑΠΕΤ μαζί με το ποσό της συνδρομής.
* Οι Νομαρχιακές Αυτοδιοικήσεις, οι Δήμοι, οι Κοινότητες ως και οι επιχειρήσεις αυτών πληρώνουν το μισό χρηματικό ποσό της συνδρομής και ολόκληρο το ποσό υπέρ του ΤΑΠΕΤ.
* Η συνδρομή ισχύει για ένα χρόνο, που αρχίζει την 1η Ιανουαρίου και λήγει την 31η Δεκεμβρίου του ίδιου χρόνου. Δεν εγγράφονται συνδρομητές για μικρότερο χρονικό διάστημα.
* Η εγγραφή ή ανανέωση της συνδρομής πραγματοποιείται το αργότερο μέχρι τον Μάρτιο κάθε έτους.
* Αντίγραφα διπλοτύπων, ταχυδρομικές επιταγές και χρηματικά γράμματια δεν γίνονται δεκτά.

Οι υπηρεσίες του κοινού λειτουργούν καθημερινά από 08.00 έως 13.00

ΑΠΟ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ